

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 444**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61K 31/455	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61P 7/00	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2011** **PCT/JP2011/080597**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013** **WO13099041**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2011** **E 11878563 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018** **EP 2799431**

54 Título: **Nuevo derivado de nicotinamida o sal del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2018

73 Titular/es:
FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome, Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP

72 Inventor/es:
FUJIWARA, HIDEYASU;
MIZUMOTO, SHINSUKE;
KUBO, YOHEI;
NAKATA, HIYOKU;
HAGIWARA, SHINJI;
BABA, YASUTAKA;
TAMURA, TAKASHI;
KUNIYOSHI, HIDENOBU;
MASHIKO, TOMOYUKI y
YAMAMOTO, MARI

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 661 444 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

Nuevo derivado de nicotinamida o sal del mismo

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un derivado de nicotinamida que tiene actividad inhibidora de syk o a una sal del mismo.

10 **[Antecedentes de la técnica]**

La tirosina cinasa del bazo (Syk), que es una tirosina fosfatasa intracelular de tipo no receptora, desempeña importantes papeles en la activación de linfocitos B y en un sistema de señalización intracelular mediado por un receptor Fc. Por ejemplo, la syk se asocia con una señal FcεRI que es un receptor de inmunoglobulina E en mastocitos, basófilos y otras células y, por lo tanto, regula la generación de mediadores inflamatorios, tales como histamina o leucotrieno, así como citocina de estas células. Al mismo tiempo, la syk desempeña un papel en la transmisión de señales de activación causadas por la estimulación del receptor Fcγ en monocitos, células dendríticas y otras células (referencias no de patente 1 y 2). Además, se ha documentado que syk también se asocia con la señalización de citocina causada por integrina, IL-13, IL-15, etc. (referencias no de patente 3 y 4).

En el caso de un linfocito B, se transmite una señal dentro de la célula mediada por un BCR (un receptor de antígeno de linfocito B, siglas del inglés *B-cell antigen receptor*) expresado sobre la membrana celular, de manera que se induce la activación y la diferenciación de la célula, lo que da como resultado la generación de un anticuerpo. Se ha documentado que syk es esencial para tal proceso de activación y diferenciación (referencia no de patente 5).

Se prevé que será posible suprimir diversas respuestas celulares inhibiendo la syk (referencias no de patente 5 y 6).

En el caso de una alergia de tipo I, que es una reacción alérgica de tipo inmediato, por ejemplo, la inmunoglobulina E (IgE) se une a FcεRI, que es un receptor de IgE de alta afinidad, y después se une un alérgeno al mismo para promover la activación del FcεRI y la liberación del mediador inflamatorio. Como resultado, se expresan los síntomas de la alergia. Se prevé que la inhibición de la actividad de syk llevará a la supresión de la activación del FcεRI, y que será útil para el tratamiento de enfermedades representativas relacionadas con alergia de tipo I tales como disnea de origen bronquial, rinitis alérgica, urticaria y dermatitis atópica.

Además, se considera que la inhibición de la actividad de syk lleva a la supresión de la activación y/o a la maduración de linfocitos B inmunológicos y la generación de anticuerpos, y que tal inhibición de la actividad de syk también puede regular reacciones inmunológicas que no sean la alergia de tipo I. Por consiguiente, también se prevé que la inhibición de la actividad de syk será eficaz para enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, etc.), anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome nefrótico, dermatitis de contacto y similares. Además, dado que la inhibición de la actividad de syk también lleva a la supresión de la activación de macrófagos, se prevé que la inhibición de syk también será eficaz para la púrpura trombocitopénica idiopática.

Además, la inhibición de la actividad de syk suprime no solo las enfermedades inmunológicas y/o inflamatorias, sino también la activación y la proliferación de linfocitos, que incluyen linfocitos B como ejemplos típicos. Por lo tanto, se prevé que la inhibición de syk será eficaz para el tratamiento de diversos tipos de enfermedades proliferativas tales como linfoma y leucemia linfocítica. Aún más, dado que la inhibición de la actividad de syk regula la proliferación y la diferenciación de las células de la médula ósea, se prevé que también será eficaz para la leucemia mielocítica aguda.

Por otro lado, se sabe que syk está implicado en la señalización mediada por integrina, que es una molécula de adhesión celular. Dado que syk se expresa en plaquetas sanguíneas y está implicado en la activación de las mismas, se prevé que un inhibidor de tal syk será eficaz como agente terapéutico para enfermedades asociadas con la activación de plaquetas sanguíneas.

Se han documentado un gran número de compuestos que tienen actividad inhibidora de syk (referencias de patente 1 a 4). Se han documentado compuestos útiles (referencia no de patente 7) y los compuestos que tienen actividad inhibidora de syk y/o JAK (referencias de patente 5 a 8) a partir de ensayos clínicos dirigidos a la artritis reumatoide y a la púrpura trombocitopénica idiopática.

60 **[Referencias de la técnica anterior]****[Referencias de patente]**

[Referencia de patente 1] Publicación Internacional WO00/75113

[Referencia de patente 2] Publicación de patente JP (Kokai) N.º 2008-013499 A

[Referencia de patente 3] Publicación Internacional WO07/120980

[Referencia de patente 4] Publicación Internacional WO07/124221
 [Referencia de patente 5] Publicación Internacional WO09/026107
 [Referencia de patente 6] Publicación Internacional WO09/131687
 [Referencia de patente 7] Publicación Internacional WO09/136995
 5 [Referencia de patente 8] Publicación Internacional WO09/145856

[Referencias no de patente]

10 [Referencia no de patente 1] The Journal of Biological Chemistry, vol. 266, pp. 15790-15796, 1991
 [Referencia no de patente 2] International Journal of Hematology, vol. 75, n.º 4, pp. 357-362, 2002
 [Referencia no de patente 3] The Journal of Biological Chemistry, vol. 270, pp. 16189-16197, 1995
 [Referencia no de patente 4] The Journal of Immunology, vol. 167, n.º 11, pp. 6292-6302, 2001
 [Referencia no de patente 5] Expert Opinion on Investigational Drugs, vol. 13, n.º 7, pp. 743-762, 2004
 15 [Referencia no de patente 6] Expert Opinion on Therapeutic Targets, vol. 9, n.º 5, pp. 901-921, 2005
 [Referencia no de patente 7] IDrugs, vol. 12, n.º 3, pp. 174-185, 2009

El documento WO-A-2012/061418 desvela determinadas nicotinamidas como moduladores de Syk. Se incluyen entre estas nicotinamidas 2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida, 2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida, 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida, 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(p-tolilamino)nicotinamida, 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida y 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluorofenil)amino)nicotinamida.

El documento EP-A-2 589 592 desvela determinados derivados de nicotinamida que tienen actividad inhibidora de Syk. Entre estos compuestos esta la 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida.

El documento WO-A-00/75113 desvela compuestos con un núcleo de 3-amido-6-(amino-etileno-amino o amino-2C anillo-amino)-2-(fenilamino)-piridina que actúa contra el cáncer a través de la inhibición de Syk.

[Sumario de la invención]

[Problema a resolver por la invención]

Hasta la fecha, se han documentado diversos inhibidores de syk, pero aún no se han puesto en el mercado. Se ha deseado desarrollar un compuesto y una composición farmacéutica, que tenga excelente actividad inhibidora de syk.

[Medios para solucionar el problema]

Como resultado de estudios intensos dirigidos hacia el logro del objetivo mencionado anteriormente, los presentes inventores han descubierto que un derivado de nicotinamida que tiene una estructura específica o una sal del mismo tienen excelente actividad inhibidora de syk, completando de esta forma la presente invención.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un derivado de nicotinamida que es:

6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;

- 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 5 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 10 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((7-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((7-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 15 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 20 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminocicloheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 25 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 30 6-(((3R,4S)-4-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 35 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 40 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 45 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 50 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 55 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 60 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminocicloheptan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 65 6-(((2S,3R)-2-aminocicloheptan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-

fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 5 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 10 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 15 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 20 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 25 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 30 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-morfolinpiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 35 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 40 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 45 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 50 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3,5-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 55 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 60 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 65 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

- 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 5 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
- 10 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
- 15 6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 20 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 25 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
- 30 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
- 35 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 40 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 45 6-(((3R,4S)-4-amino-1-(metiltio)pentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
- 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 50 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 55 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
- 60 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
- 65 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;

- 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 5 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-((S)-2,2-dimetilciclopropil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(piridin-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 10 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 15 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 20 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 25 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 30 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 35 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 40 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida;
 45 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 50 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 55 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-fenilbutan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-fenilbutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 60 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3,4-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((4-fluorofenil)amino)nicotinamida;
 65 2-((3-acetilfenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)nicotinamida;

- 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-cloro-4-metilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-isopropoxifenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3,4-difluorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((4-isopropoxifenil)amino)nicotinamida;
 5 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,5-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-etilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 10 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 15 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 20 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 25 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida;
 2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3,4-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((3-acetilfenil)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 30 2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,4-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((3-acetilfenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 35 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-(metilamino)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-4-metilfenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 40 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(metilamino)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(metilamino)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 45 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 50 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(5-clorotiofen-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((5-acetil-6-metilpiridin-3-il)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 55 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((5-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 60 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 65 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

- 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 5 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 10 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 15 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 20 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,5-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 25 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxibenzodisoxazol-5-il)amino)nicotinamida;
 30 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 35 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 40 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-3-ciclopropilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 45 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 50 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 55 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida; o
 mezcla de 6-((1-acetil-3-aminopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida(3S,4R) (3R,4S).

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con el primer aspecto anterior.

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención proporciona un derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con el primer aspecto anterior para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide o púrpura trombocitopénica idiopática.

[Efectos ventajosos de la invención]

El derivado de nicotinamida de la presente invención o una sal del mismo tiene excelente actividad inhibidora de syk y es útil como una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con syk.

[Descripción de las realizaciones]

En lo sucesivo en el presente documento, el compuesto de la presente invención se describirá en detalle.

Los ejemplos de las sales de grupos básicos incluyen: sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metilenosulfónico o ácido naftalenosulfónico.

Los ejemplos de las sales de grupos ácidos incluyen: sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; sal con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas nitrogenadas tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetil anilina, N-metil piperidina, N-metil morfolina, dietilamina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibencil-etilenodiamina.

Entre las sales descritas anteriormente, se prefieren las sales farmacológicamente aceptables.

Los compuestos proporcionados por la presente invención tienen una CI₅₀ de actividad inhibidora de syk que es 10 nM o menos. Preferentemente también tienen una CI₅₀ en un ensayo de generación de TNFα de 130 nM o menos. Estos compuestos se enumeran en la Tabla 5 a continuación que muestra los resultados de un ensayo realizado de acuerdo con un método de ensayo descrito en "ensayo enzimático de syk" en el ejemplo de ensayo 1 a continuación. Su CI₅₀ de actividad inhibidora de syk es 10 nM o menos (es decir, el estándar de evaluación es A). La Tabla 6 muestra los resultados de un ensayo realizado de acuerdo con el "ensayo de generación de TNFα" expuesto en el ejemplo de ensayo 3 a continuación. Un valor de CI₅₀ de 130 nM o menos se corresponde con los estándares de evaluación A y B.

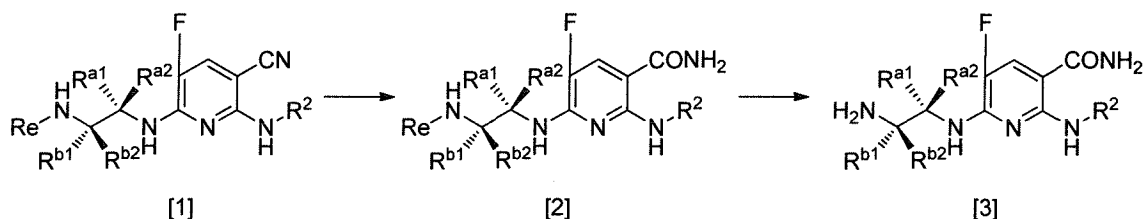
Ejemplos de enfermedades relacionadas con syk de la presente invención incluyen disnea de origen bronquial, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome nefrótico, dermatitis de contacto, púrpura trombocitopénica idiopática, leucemia linfocítica y leucemia mielocítica aguda. La artritis reumatoide o la púrpura trombocitopénica idiopática es preferible. La púrpura trombocitopénica idiopática es más preferible.

A continuación, se describirá un método para producir el compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención se puede producir combinando métodos bien conocidos. Por ejemplo, el presente compuesto se puede producir de acuerdo con los métodos de producción tal como se describe a continuación.

[Método de producción 1]

[Fórmula 14]



en donde Re representa un grupo protector de amino; R^{a1} y R^{a2} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente al menos un sustituyente; R^{b1} y R^{b2} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₆ o grupo cicloalquilo C₃₋₈; y R² representa un grupo piridilo, indazolilo, fenilo, pirazolopiridilo, benzoisoxazolilo, pirimidinilo o quinolilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente al menos un sustituyente.

(A1-1)

El compuesto de la fórmula [2] puede producirse hidrolizando el compuesto de la fórmula [1] en presencia de una base y en presencia de peróxido de hidrógeno.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos de tales disolventes incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Los disolventes preferidos son alcoholes y agua.

Ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico y terc-butóxido sódico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico e hidruro potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina y piridina.

La base puede usarse en una concentración molar 1 o más veces, y preferentemente de 1 a 10 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [1].

El peróxido de hidrógeno puede usarse en una concentración molar 1 o más veces, y preferentemente de 1 a 10 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [1].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente y preferentemente de 10 °C a 40 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(A1-2)

El compuesto de la fórmula [3] puede producirse desprotegiendo el compuesto de la fórmula [2] en presencia de un ácido. Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, por el método descrito en W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, vol. 4, pág. 696 a 926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

Los ejemplos del ácido usado en esta reacción incluyen: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

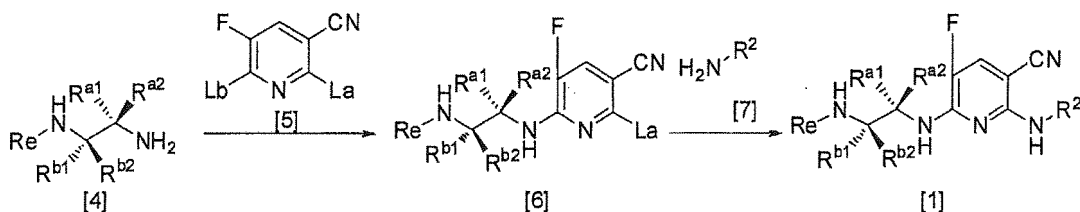
El ácido puede usarse en una concentración molar 1 o más veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [2]. Además, tal ácido puede usarse como un disolvente.

Esta reacción puede llevarse a cabo realizarse en caso de coexistencia de un disolvente, según sea necesario. El disolvente usado no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos de tales disolventes incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente y preferentemente de 10 °C a 40 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

[Método de producción 2]

[Fórmula 15]



"en donde La y Lb pueden ser iguales o diferentes, y un grupo saliente, Re, R^{a1}, R^{a2}, R^{b1}, R^{b2}, y R² tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente".

(A2-1)

El compuesto de la fórmula [6] puede producirse permitiendo que el compuesto de fórmula [4] reaccione con el compuesto de fórmula [5] en presencia de una base.

El compuesto de la fórmula [4] puede producirse por, por ejemplo, el Método de producción 3 descritos a continuación.

Un ejemplo conocido del compuesto de la fórmula [4] es ((1R,2S)-1-amino-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo.

Un ejemplo conocido del compuesto de la fórmula [5] es 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos de tales disolventes incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Los disolventes preferidos son amidas y éteres.

Ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen: bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y fosfato tripotásico; y bases orgánicos, tales como piridina, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina y diisopropil etilamina.

La base puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [4].

El compuesto de la fórmula [5] puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 2 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [4].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente y preferentemente de 10 °C a 40 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(A2-2)

El compuesto de la fórmula [1] puede producirse permitiendo que el compuesto de fórmula [6] reaccione con el compuesto de fórmula [7] en presencia o ausencia de una base, en presencia de un catalizador de paladio y en presencia o ausencia de un ligando.

Un ejemplo conocido del compuesto de la fórmula [7] es 5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-amina.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Los disolventes preferidos son éteres.

Los ejemplos de la base usada en esta reacción como se desea, incluyen: bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y fosfato tripotásico; y bases orgánicos, tales como piridina, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina y diisopropiletilamina.

La base puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [6].

Los ejemplos del catalizador de paladio usado en esta reacción incluyen: paladio metálico, tal como carbono de paladio y negro de paladio; sales de paladio inorgánicas, tales como cloruro de paladio; sales de paladio orgánicas, tales como acetato de paladio; complejos de paladio orgánicos, tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); y complejos de paladio orgánicos unidos a polímeros, tales como bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado en polímero y di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado en polímero. Estos compuestos pueden usarse en combinación.

El catalizador de paladio puede usarse en una concentración molar de 0,00001 a 1 vez, y preferentemente de 0,001 a 0,1 veces, más alta como la del compuesto de la fórmula [6].

Los ejemplos del ligando usado en esta reacción como se desea, incluyen: trialquilfosfinas, tales como trimetilfosfina y tri-terc-butilfosfina; tricicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina; triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina y tritolilfosfina; trialquilfosfitos, tales como trimetilfosfito, trietilfosfito y tributilfosfito; tricicloalquilfosfitos, tales como triciclohexilfosfito; triarilfosfitos, tales como trifenilfosfito; sales de imidazolio, tales como cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio; dicetonas, tales como acetilacetona y octafluoroacetilacetona; aminas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina y triisopropilamina; y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo. Estos compuestos pueden usarse en combinación.

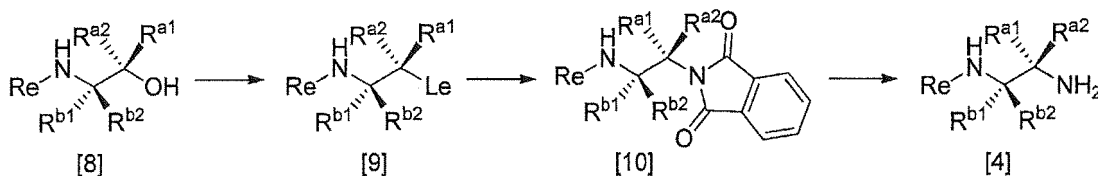
Tal ligando puede usarse en una concentración molar de 0,00001 a 1 vez, y preferentemente de 0,001 a 0,5 veces, más alta como la del compuesto de la fórmula [6].

El compuesto de la fórmula [7] puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 2 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [6].

Esta reacción puede llevarse a cabo preferentemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón) a una temperatura de 40 °C a 170 °C durante 1 minuto a 96 horas.

[Método de producción 3]

[Fórmula 16]



"en donde Le representa un grupo saliente, y Re, R^{a1} , R^{a2} , R^{b1} y R^{b2} tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente".

(A3-1)

El compuesto de la fórmula [9] puede producirse permitiendo que el compuesto de fórmula [8] reaccione con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base.

Un ejemplo conocido del compuesto de la fórmula [8] es ((2S)-1-ciclopropil-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, ésteres, nitrilos, sulfóxido e hidrocarburos aromáticos. Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Los disolventes preferidos son éteres.

Los ejemplos del cloruro de sulfonilo usado en esta reacción incluyen cloruro de metilsulfonilo, cloruro de etilsulfonilo, cloruro de propilsulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y cloruro naftalenosulfonilo.

Los cloruro de sulfonilo preferidos incluyen, cloruro de metilsulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo. Además, es más preferido el cloruro de metilsulfonilo.

El cloruro de sulfonilo se usa en una concentración molar de 1 vez o más y preferentemente de 1 a 3 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [8].

Ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen: bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y fosfato tripotásico; y bases orgánicas, tales como piridina, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina y diisopropiletilamina.

La base puede usarse en una concentración molar 1 o más veces, y preferentemente de 1 a 3 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [8].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -78 °C al punto de ebullición de un disolvente y preferentemente de 0 °C a 80 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(A3-2)

El compuesto de la fórmula [10] puede producirse permitiendo que el compuesto de fórmula [9] reaccione con una ftalimida.

Cuando el compuesto de la fórmula [9] está en forma de una mezcla diastereomérica, la mezcla diastereomérica puede separarse en una etapa de aislamiento del compuesto de la fórmula [10].

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Los disolventes preferidos son amidas.

Los ejemplos de la ftalimida usada en esta reacción incluyen ftalimida sódica y ftalimida potásica. Una ftalimida preferida es ftalimida potásica.

Tal ftalimida también puede producirse en un sistema de reacción.

Tal ftalimida se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 3 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [9].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

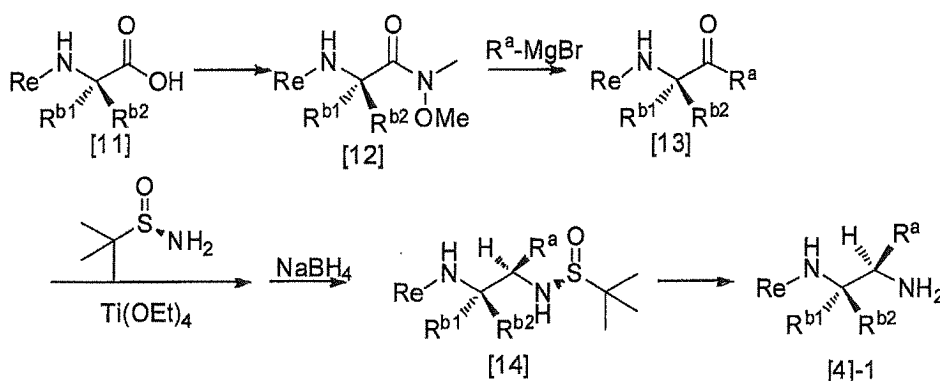
(A3-3)

El compuesto de la fórmula [4] para producirse desprotegiendo el compuesto de la fórmula [10]. Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, por el método descrito en W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, pág. 696 a 926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

En esta reacción, la desprotección se lleva a cabo preferentemente usando hidrazina.

[Método de producción 4]

[Fórmula 17]



"en donde R^a representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente al menos un sustituyente, y Re, R^{b1} , R^{b2} , y Le tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente".

(A4-1)

El compuesto de la fórmula [12] puede producirse activando un grupo carboxilo del compuesto de la fórmula [11] y después permitiendo que el compuesto reaccione con una amina en condiciones básicas.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Los disolventes preferidos son hidrocarburos halogenados y éteres.

Los ejemplos de un activador de carboxilo usado en esta reacción incluyen: carbodiimidas, tales como N,N'-diciclohexil carbodiimida, N,N'-diisopropil carbodiimida, y N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; fosfatos de azida, tales como difenilfosforil azida; fosfonios, tales como reactivos de BOP; carbonildiimidazol, tal como 1,1'-carbonildiimidazol; y haluros de ácido, tales como cloruro de tionilo.

Ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butoxido potásico y terc-butoxido sódico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico e hidruro potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

Las bases preferidas son bases orgánicas.

Los ejemplos de la amina usada en esta reacción incluyen metoximetilamina.

La amina se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 3 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [11].

El activador de carboxilo se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 3 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [11].

La base se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 3 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [11].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(A4-2)

El compuesto de la fórmula [13] puede producirse permitiendo que el compuesto de fórmula [12] reaccione con un reactivo de Grignard.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, hidrocarburos aromáticos y agua.

Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Los disolventes preferidos son éteres.

El reactivo de Grignard se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 5 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [12].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(A4-3)

El compuesto de la fórmula [14] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [13] reaccione con sulfinamida de (R)-(+)-terc-butilo en presencia de un aditivo que tenga acción de ácido de Lewis y acción deshidratante y después reducir una imina resultante.

La sulfinamida de (S)-(-)-terc-butilo puede usarse en lugar de la sulfinamida de (R)-(+)-terc-butilo.

El disolvente usado en una serie de reacciones no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos de tales disolventes incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, amidas, nitrilos, sulfóxido e hidrocarburos aromáticos. Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Los disolventes preferidos son hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos y éteres.

Los ejemplos del aditivo que tiene la acción de ácido de Lewis y la acción deshidratante usados en esta reacción incluyen: ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido cítrico y ácido fórmico; y alcóxidos metálicos, tales como ortotitanato de tetraetilo.

Los aditivos preferidos son ácido acético y ortotitanato de tetraetilo.

El ácido se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 10 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [13].

La sulfonamida de (R)-(+)-terc-butilo se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 10 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [13].

La reacción de generar una imina puede llevarse a cabo a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

Los ejemplos de un agente reductor a usar en una reacción de reducción de una imina incluyen hidruros de boro, tales como cianoborohidruro sódico y borohidruro sódico.

El hidruro de boro se usa en una concentración molar de 1 vez o más y preferentemente de 1 a 10 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [13].

La reacción de reducción de una imina puede realizarse de -50 °C hasta el punto de ebullición de un disolvente y preferentemente de -50 °C a 100 °C durante 1 minuto a 24 horas.

(A4-4)

El compuesto de fórmula [4]-1 se puede producir mediante desulfonilación del compuesto de fórmula [14] en condiciones ácidas.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estas sustancias pueden usarse en combinación.

Los disolventes preferidos son alcoholes y éteres.

Los ejemplos del ácido usado en esta reacción incluyen: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno y ácido sulfúrico; ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido cítrico y ácido fórmico.

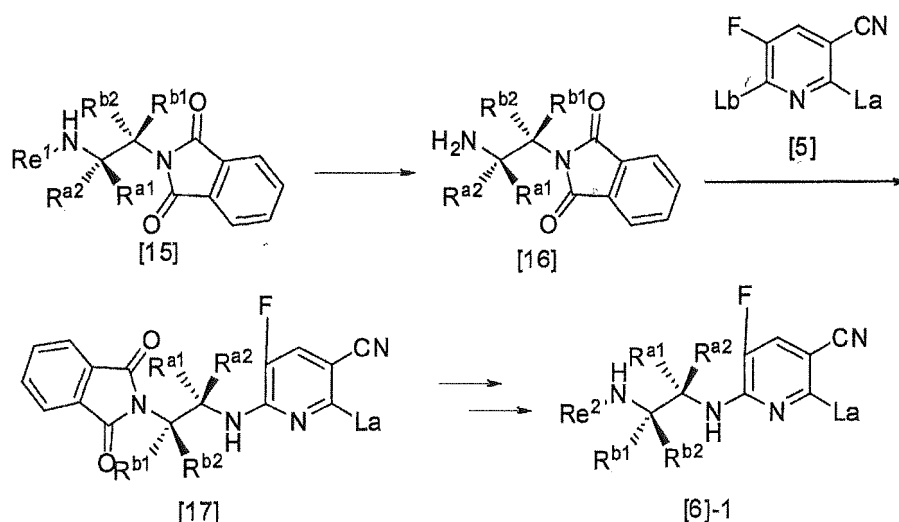
Los ácidos preferidos son ácidos inorgánicos, tales como haluro de hidrógeno y ácido sulfúrico.

El ácido inorgánico se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 5 veces, más alta que la del compuesto de fórmula [14].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -50 °C al punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente de 0 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

[Método de producción 5]

[Fórmula 18]



"en donde Re^1 y Re^2 pueden ser iguales o diferentes, un grupo protector de amino, R^{a1} , R^{a2} , R^{b1} , R^{b2} , La , y Lb tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente".

(A5-1)

5

El compuesto de la fórmula [16] para producirse desprotegiendo el compuesto de la fórmula [15].

(A5-2)

10 El compuesto de la fórmula [17] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [16] reaccione con el compuesto de la fórmula [5] de acuerdo con el Método de producción 2.

(A5-3)

15 El compuesto de la fórmula [6]-1 puede producirse desprotegiendo el compuesto de la fórmula [17] con el uso de hidrazina o similar y después, protegiendo un grupo amino.

Los compuestos obtenidos mediante los métodos de producción descritos anteriormente pueden inducirse a otros compuestos sometiéndolos a reacciones bien conocidas tales como condensación, adición, oxidación, reducción, dislocación, sustitución, halogenación, deshidratación o hidrólisis, o combinando estas reacciones, según sea apropiado.

20

Cuando los grupos amino, hidroxi y/o carboxilo están presentes en los compuestos obtenidos mediante los métodos de producción descritos anteriormente y los compuestos intermedios de los mismos, las reacciones pueden llevarse a cabo reemplazando sus grupos protectores con otros grupos, según sea apropiado. Además, cuando están presentes dos o más grupos protectores, tales grupos protectores pueden desprotegerse selectivamente sometiéndolos a reacciones bien conocidas.

25

Entre los compuestos usados en los métodos de producción descritos anteriormente, las que pueden estar en forma de sales pueden usarse como sales. Los ejemplos de tales sales son los mismos que los ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención.

30

Cuando los isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, etc.) están presentes para los compuestos usados en los métodos de producción descritos anteriormente, estos isómeros también pueden usarse. Además, cuando están presentes solvatos, hidratos y diversas formas de cristales, estos solvatos, hidratos y diversas formas de cristales también se pueden usar.

35

Cuando el compuesto representado por la fórmula [1] de la presente invención se usa como un medicamento, aditivos farmacéuticos usados comúnmente en la formulación de tal medicamento, tal como un excipiente, un vehículo y un diluyente, pueden mezclarse en el compuesto de la presente invención, según sea apropiado. El medicamento formulado de esta manera, puede administrarse por vía oral o parenteral en forma de un comprimido, una cápsula, una medicina en polvo, un jarabe, unos gránulos, una píldora, un agente de suspensión, una emulsión, un agente líquido, un agente en polvo, un supositorio, una gota ocular, una gota nasal, una gota ótica, un parche, una ungüento o una inyección, de acuerdo con los métodos normales. Puede seleccionarse un método de administración, una dosificación y varias dosis, según corresponda, dependiendo de la edad, el peso corporal y los síntomas de un paciente. En general, el medicamento puede administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, a través de inyección, infusión por goteo, o administración en un sitio rectal) a una dosis de 0,01 a 1000 mg/kg a un adulto por día, una vez o dividido varias veces.

45

50 [Ejemplos]

La presente invención se describe en lo sucesivo en el presente documento con referencia a los Ejemplos de referencia y los Ejemplos, aunque el alcance de la presente invención no está limitado a estos.

El análisis CL/EM se realizó en las siguientes condiciones.

55

analizador CL/EM: Waters SQD

Columna: Waters BEHC18 1,7 μ m, 2,1 x 30 mm

Disolvente: Líquido A: ácido fórmico al 0,1 %-agua

Líquido B: ácido fórmico al 0,1 %-acetonitrilo

Ciclo de gradiente: 0,00 min (Líquido A/Líquido B = 95/5), 2,00 min (Líquido A/Líquido B = 5/95), 3,00 min (Líquido A/Líquido B = 5/95), 3,01 min (Líquido A/Líquido B = 100/0), 3,80 min (Líquido A/Líquido B = 100/0)

60

Caudal: 0,5 ml/min (La temperatura de columna era temperatura ambiente y no se realizó control de temperatura).

Método de ionización: Método de ionización por electropulverizador (se detectaron picos de ion positivos y negativos de IEN).

detección UV: UV 254 nm

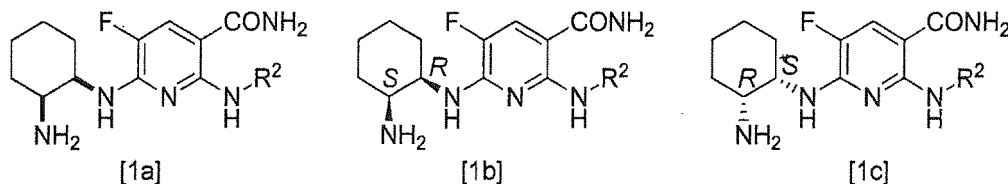
65

Los espectros de RMN usados en este documento son espectros de RMN de protón. Los espectros de RMN se midieron usando un BRUKER AVANCE 300 (espectrómetro de 300 MHz) y los valores δ se expresaron ppm.

El vehículo usado para la cromatografía en columna de gel de sílice es PSQ100B (forma esférica) (Fuji Silysia Chemical Ltd.), y la placa de vidrio PLC utilizada en el presente documento es una placa de vidrio PLC de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck), a menos que se especifique otra cosa.

- 5 El compuesto de la fórmula [1a] es una mezcla del compuesto de la fórmula [1b] y el compuesto de la fórmula [1c].

[Fórmula 19]



- 10 Las abreviaturas usadas en los Ejemplos de referencias y en los Ejemplos representan los términos que figuran a continuación.

Boc: terc-butoxicarbonilo

Bn: bencilo

- 15 CDI: carbonildiimidazol

Cbz: benciloxicarbonilo

CHCl₃: cloroformo

CH₂Cl₂: diclorometano

dba: 1,3-dibencilidenoacetona

- 20 DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo

DIPEA: N,N-diisopropil etilamina

DMAc: N,N-dimetilacetamida

DMAP: N,N-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

- 25 DMSO: dimetilsulfóxido

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

DPPA: difenilfosforil azida

Et: etilo

IPE: diisopropiléter

- 30 mCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico

Me: metilo

Ms: metanosulfonilo

Ph: fenilo

TR, tr: tiempo de retención

- 35 TBAI: yoduro de tetrabutilamonio

Tf: trifluorometanosulfonilo

TFA: ácido trifluoroacético

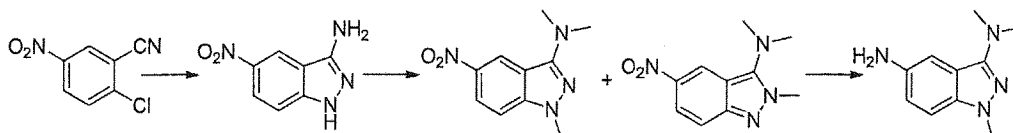
THF: tetrahidrofurano Py: piridina

Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

- 40

Ejemplo de referencia 1

[Fórmula 20]



- 45 1ª etapa Se añadió monohidrato de hidrazina (4,87 ml) a una solución de EtOH (19 ml) que contenía 2-cloro-5-nitrobenzonitrilo (1,83 g), seguido de agitación durante 0,5 horas en enfriamiento con hielo. A la solución de reacción se le añadió agua, y se recogió por filtración un precipitado sólido y se lavó con IPE y acetato de etilo. Un sólido de color rojo de 5-nitro-1H-indazol-3-amina (1,45 g) se obtuvo de esta manera.

- 50 EM (IEN m/z): 179 (M+H)

TR (min): 0,77

2ª etapa

- 55 Se añadieron 5-nitro-1H-indazol-3-amina (254 mg) obtenido en la 1ª etapa y yodometano (1 ml) a una suspensión de DMF (3 ml) que contenía hidruro sódico (al 60 % en aceite) (171 mg) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación

a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1). Un sólido de color amarillo de N,N,1-trimetil-5-nitro-1H-indazol-3-amina (132 mg) y un sólido de color amarillo de N,N,2-trimetil-5-nitro-2H-indazol-3-amina (72 mg) se obtuvieron de esta manera.

N,N,1-trimetil-5-nitro-1H-indazol-3-amina

EM (IEN m/z): 221 (M+H)

TR (min): 1,24

N,N,2-trimetil-5-nitro-2H-indazol-3-amina EM (IEN m/z): 221 (M+H)

TR (min): 1,14

3ª etapa

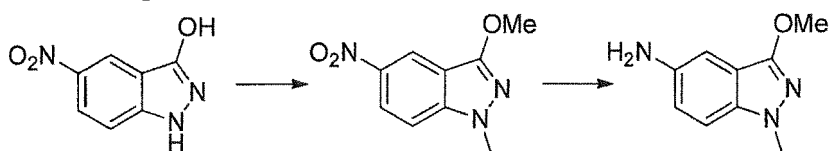
Una solución de MeOH (10 ml) que contenía N,N,1-trimetil-5-nitro-1H-indazol-3-amina (132 mg) obtenida en la 2ª etapa se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (70 °C; 5 MPa (50 bar); caudal: 2 ml/min; Pd al 10 %/C) usando H-cube™. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color rojo de N³,N³,1-trimetil-1H-indazol-3,5-diamina (100 mg) se formó de esta manera.

EM (IEN m/z): 191 (M+H)

TR (min): 0,52

Ejemplo de referencia 2

[Fórmula 21]



1ª etapa

Se añadieron 5-nitro-1H-indazol-3-ol (112 mg) y yodometano (0,5 ml) a una suspensión de DMF (2 ml) que contenía hidruro sódico (al 60 % en aceite) (60 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1). Un sólido de color amarillo de 3-metoxi-1-metil-5-nitro-1H-indazol (31 mg) se obtuvo de esta manera.

3-Metoxi-1-metil-5-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 208 (M+H)

TR (min): 1,33

2ª etapa

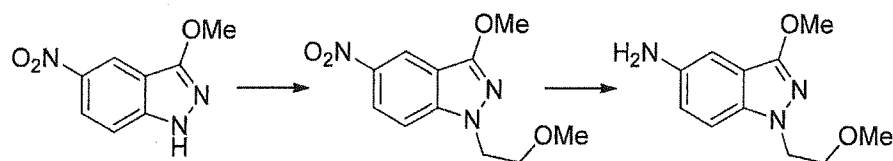
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1. 3-Metoxi-1-metil-1H-indazol-5-amina

EM (IEN m/z): 178 (M+H)

TR (min): 0,44

Ejemplo de referencia 3

[Fórmula 22]



1ª etapa

Se añadieron 3-metoxi-5-nitro-1H-indazol (97 mg), 1-bromo-2-metoxietano (70 µl) y TBAI (2 mg) a una suspensión de DMF (1 ml) que contenía hidruro sódico (al 60 % en aceite) (24 mg) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 100 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1). Se obtuvo de esta manera un 3-metoxi-1-(2-metoxietil)-5-nitro-1H-indazol (50 mg).

EM (IEN m/z): 252 (M+H)

TR (min): 1,40

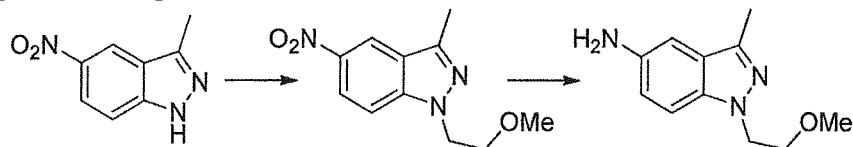
2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1. 3-Metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-amina

Ejemplo de referencia 4

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 3.

[Fórmula 23]



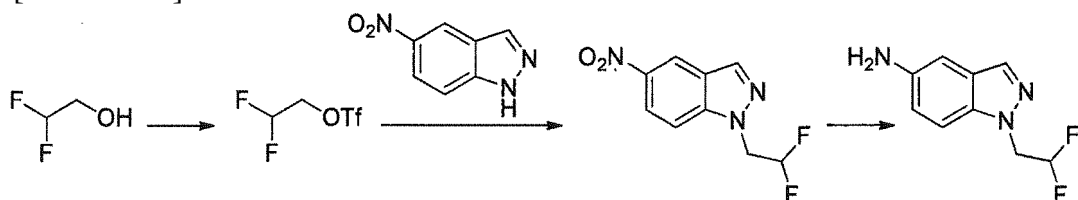
1-(2-Metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-amina

EM (IEN m/z): 206 (M+H)

TR (min): 0,79

Ejemplo de referencia 5

[Fórmula 24]



1ª etapa

Una solución de CH_2Cl_2 (10 ml) que contenía 2,2-difluoroetanol (5,0 g) y trietilamina (8,44 ml) se añadió lentamente a una solución de CH_2Cl_2 (10 ml) que contenía trifluorometanosulfónico anhídrido (10,2 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 45 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una materia oleosa incolora de sulfonato de 2,2-difluoroetil trifluorometano (9,04 g) se obtuvo de esta manera.

2ª etapa

Se añadieron sulfonato de 2,2-difluoroetil trifluorometano (2 ml) obtenido en la 1ª etapa y 5-nitroindazol (163 mg) a una suspensión de a DMF (2 ml) que contenía hidruro sódico (al 60 % en aceite) (44 mg) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1). Se obtuvo de esta manera 1-(2,2-difluoroetil)-5-nitro-1H-indazol (113 mg).

EM (IEN m/z): 228 (M+H)

TR (min): 1,25

3ª etapa

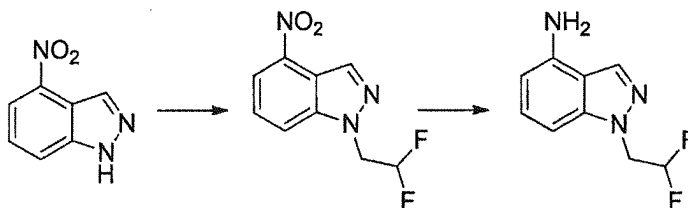
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1. 1-(2,2-Difluoroetil)-1H-indazol-5-amina

EM (IEN m/z): 228 (M+H)

TR (min): 1,18

Ejemplo de referencia 6

[Fórmula 25]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 5.

1ª etapa

1-(2,2-Difluoroetil)-4-nitro-1H-indazol

2ª etapa

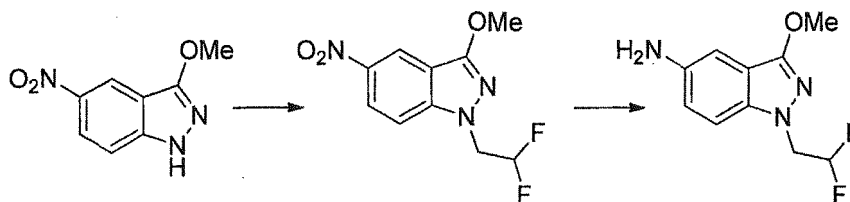
1-(2,2-Difluoroetil)-1H-indazol-4-amina

EM (IEN m/z): 198 (M+H)

TR (min): 0,88

Ejemplo de referencia 7

[Fórmula 26]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 5.

1ª etapa

1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-5-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 258 (M+H)

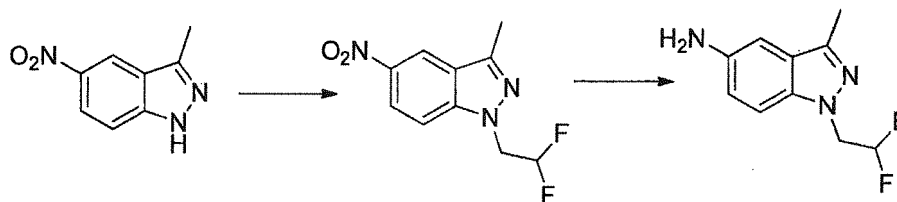
TR (min): 1,40

2ª etapa

1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-1H-indazol-5-amina

Ejemplo de referencia 8

[Fórmula 27]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 5.

1ª etapa

1-(2,2-Difluoroetil)-3-metil-5-nitro-1H-indazol

2ª etapa

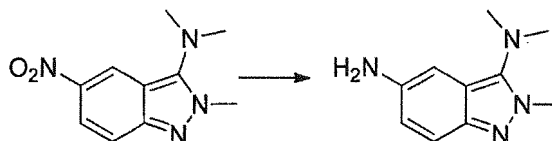
1-(2,2-Difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-amina

EM (IEN m/z): 212 (M+H)

TR (min): 0,49

Ejemplo de referencia 9

[Fórmula 28]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1. N³,N³,1-trimetil-2H-indazol-3,5-diamina

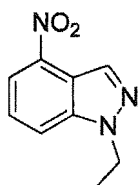
EM (IEN m/z): 191 (M+H)

TR (min): 0,47

Ejemplo de referencia 10

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento WO2007/126841 A2.

[Fórmula 29]

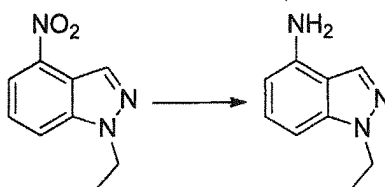


1-Etil-4-nitro-1H-indazol

Ejemplo de referencia 11

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

5 [Fórmula 30]



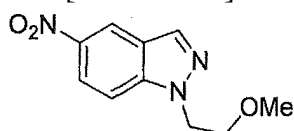
1-Etil-1H-indazol-4-amina

10 EM (IEN m/z): 162 (M+H)
TR (min): 0,92

Ejemplo de referencia 12

15 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2009/76275 A1.

[Fórmula 31]

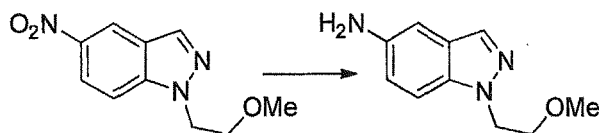


20 1-(2-Metoxietil)-5-nitro-1H-indazol

Ejemplo de referencia 13

[Fórmula 32]

25



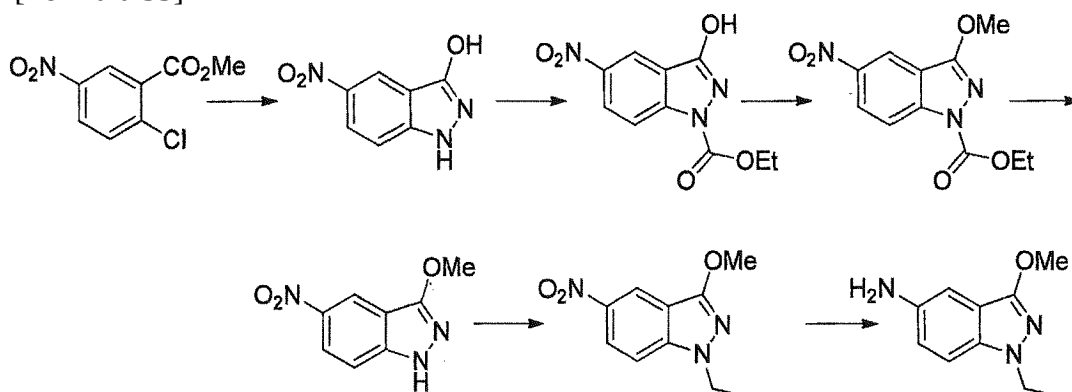
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1. 1-(2-Metoxietil)-1H-indazol-5-amina

30

EM (IEN m/z): 192 (M+H)
TR (min): 0,39

Ejemplo de referencia 14

[Fórmula 33]



1ª etapa

Se añadió monohidrato de hidrazina (19 ml) a una solución de EtOH (15 ml) que contenía 2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (10 g), seguido de agitación a 90 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente. Se añadieron agua y ácido clorhídrico concentrado (32 ml) a la solución de reacción. Un precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. Un sólido de color pardo de 5-nitro-1H-indazol-3-ol (5,42 g) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 180 (M+H)

TR (min): 0,73

2ª etapa

Se añadió cloroformiato de etilo (5 ml) a una solución de piridina (30 ml) que contenía 5-nitro-1H-indazol-3-ol (5,42 g) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron agua y ácido clorhídrico concentrado (32 ml) a la solución de reacción y un precipitado sólido se recogió por filtración. El residuo obtenido se lavó con agua. Un sólido de color pardo de 3-hidroxi-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (7,5 g) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 252 (M+H)

TR (min): 1,17

3ª etapa

Se añadieron yodometano (10 ml) y carbonato de cesio (4,89 g) a una solución de acetona (20 ml) que contenía 3-hidroxi-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (2,51 g) obtenido en la 2ª etapa en enfriamiento con hielo en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 80 °C durante 0,5 horas. Un precipitado insoluble se retiró por filtración y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 4:1). Un sólido de color blanco de 3-metoxi-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (1,24 g) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 266 (M+H)

TR (min): 1,45

4ª etapa

Se añadió hidróxido potásico (0,6 g) a una solución de EtOH (20 ml) que contenía 3-metoxi-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (1,24 g) obtenido en la 3ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadieron agua y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a la solución de reacción. Un precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. Un sólido de color amarillo claro de 3-metoxi-5-nitro-1H-indazol (636 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 194 (M+H)

TR (min): 1,15

5ª etapa

Se añadieron 3-metoxi-5-nitro-1H-indazol (100 mg) y yodoetano (0,1 ml) a una suspensión de DMF (1 ml) que contenía hidruro sódico (al 60 % en aceite) (23 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua. Un precipitado sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1). Se obtuvo de esta manera 1-etil-3-metoxi-

5-nitro-1H-indazol (80 mg).
EM (IEN m/z): 222 (M+H)
TR (min): 1,45

5 6ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

1-Etil-3-metoxi-1H-indazol-5-amina

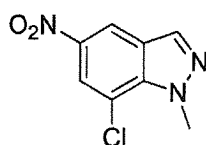
10

Ejemplo de referencia 15

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Journal of Heterocyclic Chemistry, 1979, vol. 16, pág. 1599, 1600 y 1601.

15

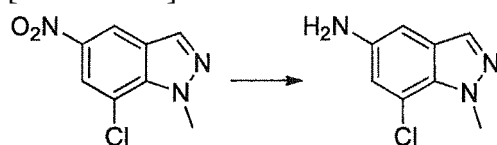
[Fórmula 34]



20 7-Cloro-1-metil-5-nitro-1H-indazol

Ejemplo de referencia 16

[Fórmula 35]



25

Se añadió cloruro de estaño (II) (50 mg) a una solución de etanol (2 ml) que contenía 7-cloro-1-metil-5-nitro-1H-indazol (30 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 0,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 0:1). Se obtuvo de esta manera 7-cloro-1-metil-1H-indazol-5-amina (10 mg).
EM (IEN m/z): 182 (M+H)
TR (min): 0,64

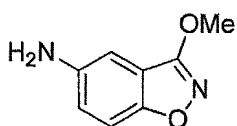
30

Ejemplo de referencia 17

35

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento EP1150962 B1, 2004.

[Fórmula 36]

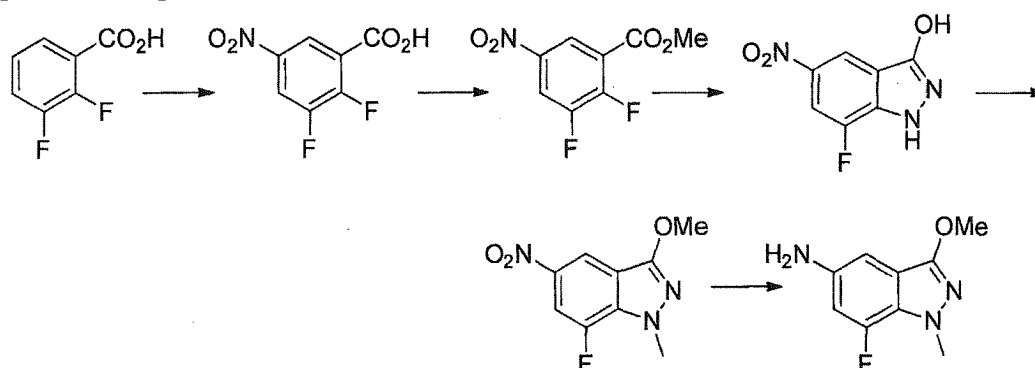


40

3-Metoxibenz[d]isoxazol-5-amina

Ejemplo de referencia 18

[Fórmula 37]



5

1ª etapa

Se añadió nitrato sódico (1,7 g) a una solución de ácido sulfúrico concentrado (7 ml) que contenía ácido 2,3-difluorobenzoico (1,58 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 4:1). Un sólido de color amarillo claro de ácido 2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (1,61 g) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 202 (M+H)

15 TR (min): 0,97

2ª etapa

Se añadieron cloruro de oxalilo (1 ml) y DMF (5 µl) a una solución de CH₂Cl₂ (1,6 ml) que contenía ácido 2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (1,61 g) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución de reacción se vertió en una mezcla líquida de MeOH/Py (100 ml/1,28 ml) y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 4:1). Un sólido de color amarillo claro de 2,3-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (1,71 g) se obtuvo de esta manera.

25

3ª etapa

Se añadió monohidrato de hidrazina (1,91 ml) a una solución se añadió de EtOH (40 ml) que contenía 2,3-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (1,71 g) obtenido en la 2ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Un precipitado insoluble se retiró por filtración y se lavó con EtOH. Se obtuvo de esta manera 7-fluoro-5-nitro-1H-indazol-3-ol (956 mg). EM (IEN m/z): 198 (M+H)

30 TR (min): 0,90

4ª etapa

35

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 2.

7-Fluoro-3-metoxi-1-metil-5-nitro-1H-indazol

40 EM (IEN m/z): 226 (M+H)

TR (min): 0,92

5ª etapa

45 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

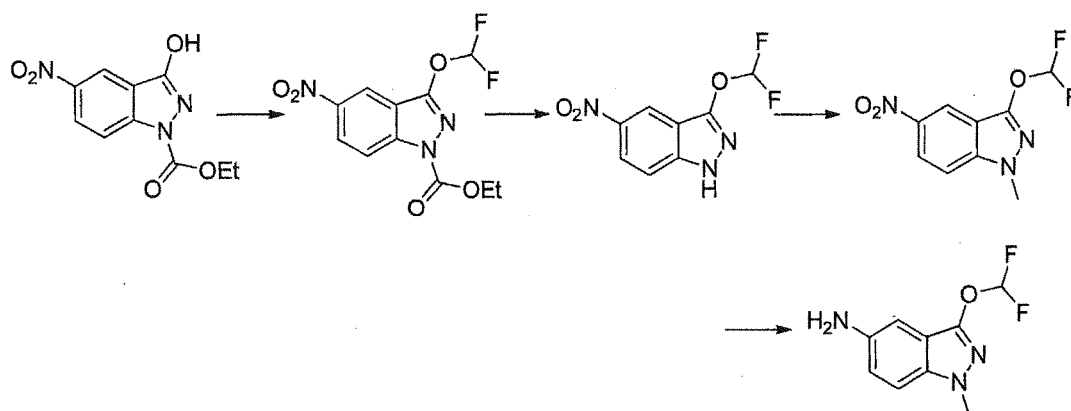
7-Fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-amina

EM (IEN m/z): 196 (M+H)

50 TR (min): 0,61

Ejemplo de referencia 19

[Fórmula 38]



5

1ª etapa

Se añadieron clorodifluoroacetato sódico (4,75 g) y carbonato potásico (8,58 g) a una solución de DMF (3 ml) que contenía 3-hidroxi-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (1,56 g), seguido de agitación a 80 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y acetato de etilo se añadió para retirar un precipitado insoluble. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 4:1). Un sólido de color amarillo de 3-(difluorometoxi)-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (1,14 g) se obtuvo de esta manera.

15

EM (IEN m/z): 302 (M+H)

TR (min): 1,53

2ª etapa

20

Se añadieron agua (6 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (640 mg) a una solución de THF (19 ml) que contenía 3-(difluorometoxi)-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de etilo (1,14 g) obtenido en la 1ª etapa, seguido de reflujo a 80 °C durante 3 horas. Se retiró el THF por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Un precipitado insoluble se retiró por filtración. El residuo obtenido se lavó con agua, se disolvió en acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color amarillo de 3-(difluorometoxi)-5-nitro-1H-indazol (921 mg) se obtuvo de esta manera.

25

EM (IEN m/z): 230 (M+H)

TR (min): 1,04

3ª etapa

30

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

3-(Difluorometoxi)-1-metil-5-nitro-1H-indazol

35

EM (IEN m/z): 244 (M+H)

TR (min): 1,51

4ª etapa

40

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1. 3-(Difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-amina

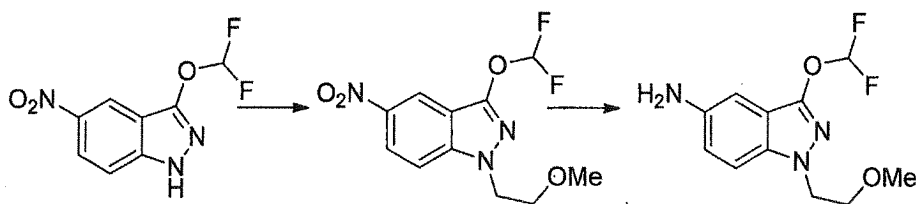
EM (IEN m/z): 214 (M+H)

45

TR (min): 0,59

Ejemplo de referencia 20

[Fórmula 39]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 3.

1ª etapa

3-(Difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-5-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 288 (M+H)

TR (min): 1,55

2ª etapa

3-(Difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-amina

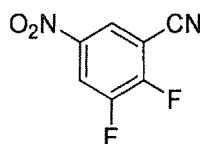
EM (IEN m/z): 258 (M+H)

TR (min): 0,68

Ejemplo de referencia 21

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento WO2010/114971 A1.

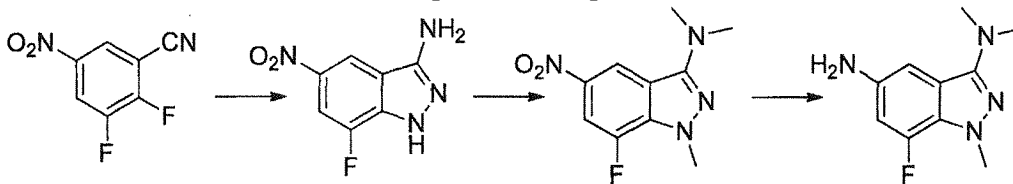
[Fórmula 40]



2,3-Difluoro-5-nitrobenzonitrilo

Ejemplo de referencia 22

[Fórmula 41]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 1.

1ª etapa

7-Fluoro-5-nitro-1H-indazol-3-amina

EM (IEN m/z): 197 (M+H)

TR (min): 0,93

2ª etapa

7-Fluoro-N,N,1-trimetil-5-nitro-1H-indazol-3-amina

5 EM (IEN m/z): 239 (M+H)
TR (min): 1,66

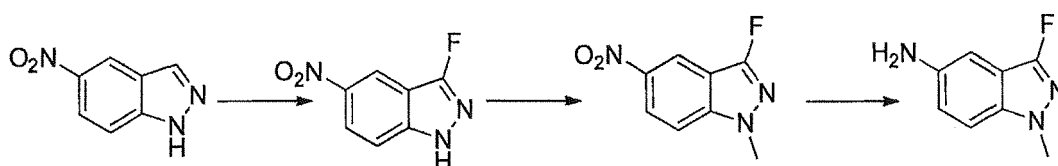
3ª etapa

10 7-Fluoro-N³,N³,1-trimetil-1H-indazol-3,5-diamina

EM (IEN m/z): 209 (M+H)
TR (min): 0,70

15 Ejemplo de referencia 23

[Fórmula 42]



20 1ª etapa

Se añadieron selectfluor (173 mg) y ácido acético (2,5 ml) a una solución de acetonitrilo (2,5 ml) que contenía 5-nitroindazol (615 mg), seguido de irradiación de microondas (Initiator TM, 150 °C, 0,5 horas, 2,45 GHz, 0-240 W). El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1). Se obtuvo de esta manera 3-fluoro-5-nitro-1H-indazol (404 mg).

2ª etapa

Se añadieron yoduro de metilo (41 µl) y carbonato potásico (114 mg) a una solución de 1,4-dioxano (2,5 ml) que contenía 3-fluoro-5-nitro-1H-indazol (100 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. Un precipitado insoluble se retiró por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1). Se obtuvo de esta manera 3-fluoro-1-metil-5-nitro-1H-indazol.

3ª etapa

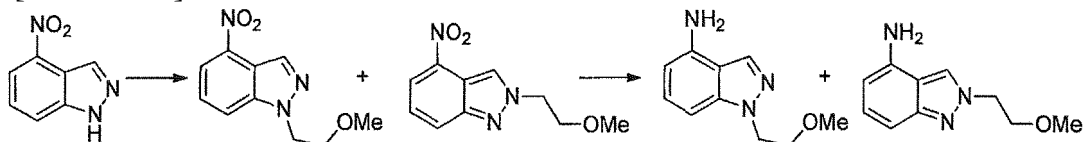
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

3-Fluoro-1-metil-1H-indazol-5-amina

EM (IEN m/z): 166 (M+H)
TR (min): 1,32

45 Ejemplo de referencia 24

[Fórmula 43]



1ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (200 mg) y 2-cloroetilmetil éter (0,1 ml) a una solución de DMF (1,5 ml) que contenía 4-nitro-1H-indazol (80 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. Un precipitado insoluble se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo. Una mezcla de 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-indazol y 2-(2-metoxietil)-4-nitro-2H-indazol se obtuvo de esta manera.

1-(2-Metoxietil)-4-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 222 (M+H)
TR (min): 1,19

2-(2-Metoxietil)-4-nitro-2H-indazol

EM (IEN m/z): 222 (M+H)
TR (min): 1,12

2ª etapa

Se añadieron polvo de hierro (170 mg), cloruro de amonio (160 mg) y agua (3 ml) a una solución de EtOH (10 ml) que contenía la mezcla de 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-indazol y 2-(2-metoxietil)-4-nitro-2H-indazol obtenida en la 1ª etapa, seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, se retiró por filtración materia insoluble y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-alumina. Se obtuvieron de esta manera 1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-amina (49 mg) y 2-(2-metoxietil)-2H-indazol-4-amina (40 mg).

1-(2-Metoxietil)-1H-indazol-4-amina

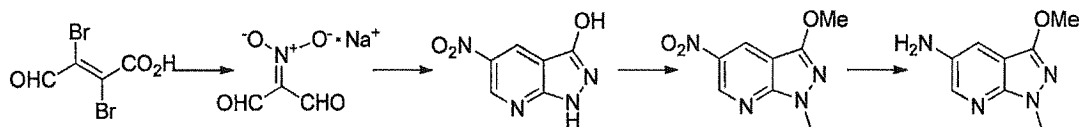
EM (IEN m/z): 192 (M+H)
TR (min): 0,72

2-(2-Metoxietil)-2H-indazol-4-amina

EM (IEN m/z): 192 (M+H)
TR (min): 0,53

Ejemplo de referencia 25

[Fórmula 44]



1ª etapa

Una solución de EtOH (12,5 ml) que contenía ácido mucobromico (12,9 g) se añadió gota a gota a una solución que comprendía nitrato sódico (13,1 g) y agua (12,5 ml) a 50 °C, seguido de agitación durante 0,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, se recogió por filtración un precipitado sólido. El residuo obtenido se lavó con EtOH. Un sólido de color amarillo de (1,3-dioxopropan-2-ilideno)azinato sódico (3,82 g) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 116 (M-H)
TR (min): 0,31

2ª etapa

Se añadió (1,3-dioxopropan-2-ilideno)azinato sódico (864 mg) obtenido en la 1ª etapa a una solución de ácido acético (5,5 ml) que contenía 3-amino-5-hidroxipirazol (495 mg), seguido de agitación en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 6 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se vertió en agua. Un precipitado sólido se recogió por filtración. Se obtuvo de esta manera 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (691 mg).

EM (IEN m/z): 181 (M+H)
TR (min): 0,58

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 2.

3-Metoxi-1-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

EM (IEN m/z): 209 (M+H)

TR (min): 1,15

4ª etapa

5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

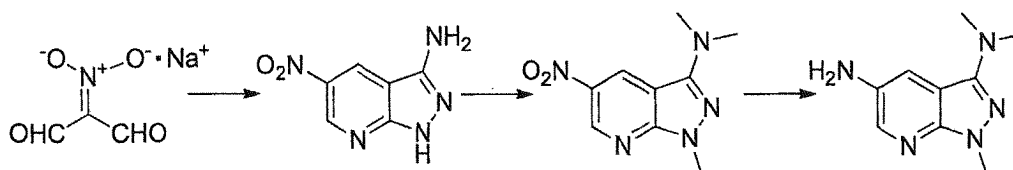
3-Metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina

EM (IEN m/z): 179 (M+H)

10 TR (min): 0,49

Ejemplo de referencia 26

[Fórmula 45]



15

1ª etapa

20 Se añadió monohidrato de (1,3-dioxopropan-2-ilidino)azinato sódico (1,37 g) a una solución de ácido acético (14 ml) que contenía pirazol 3,5-diamina (2,41 g), seguido de agitación en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 6 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Un precipitado sólido se recogió por filtración. Se añadió una mezcla líquida de acetato de etilo/MeOH/THF (2/1/0,1) al sólido obtenido, se retiró materia insoluble y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, un sólido de color naranja de 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (0,91 g) se obtuvo de esta manera.

25 EM (IEN m/z): 180 (M+H)

TR (min): 0,55

2ª etapa

30

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

N,N,1-trimetil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

35 EM (IEN m/z): 222 (M+H)

TR (min): 1,17

3ª etapa

40 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

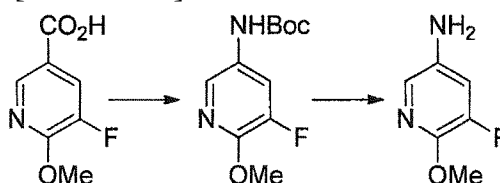
N³,N³,1-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,5-diamina

EM (IEN m/z): 192 (M+H)

45 TR (min): 0,49

Ejemplo de referencia 27

[Fórmula 46]



50

1ª etapa

Se añadieron trietilamina (267 μ l), terc-butanol (230 μ l) y DPPA (413 μ l) a una solución de tolueno (5 ml) que contenía ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico (275 mg), seguido de reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. A continuación, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 10:1 a 3:1). Una materia oleosa incolora de (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (279 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 243 (M+H)

TR (min): 1,46

2ª etapa

Se añadió TFA (2 ml) al (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (279 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico al residuo obtenido a 0 °C para alcalinizar la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. UN sólido de color pardo claro de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (19 mg) se obtuvo de esta manera.

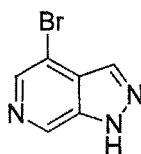
EM (IEN m/z): 143 (M+H)

TR (min): 0,56

Ejemplo de referencia 28

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento EP1932845 A1, 2008 y al documento EP2070929 A1, 2009.

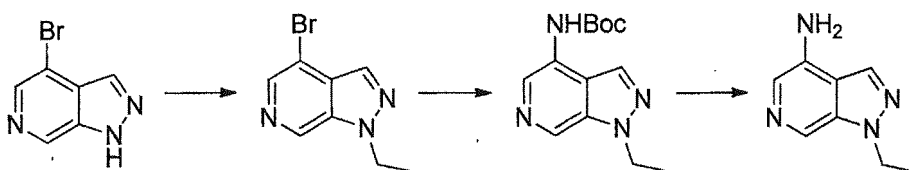
[Fórmula 47]



4-Bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

Ejemplo de referencia 29

[Fórmula 48]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 5ª etapa en el Ejemplo de referencia 14.

4-Bromo-1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

EM (IEN m/z): 226 (M+H)

TR (min): 1,12

2ª etapa

Se añadieron carbamato de terc-butilo (90 mg), carbonato de cesio (500 mg), Pd₂(dba)₃ (46 mg) y Xantphos (58 mg) a una solución de dioxano (2 ml) que contenía 4-bromo-1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (115 mg) obtenida en la 1ª etapa, seguido de irradiación de microondas (InitiatorTM, 130 °C, 1 hora, 2,45 GHz, 0-240 W). Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, se retiró por filtración materia insoluble y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 3:1). Un sólido de color blanco de (1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (113 mg) se

obtuvo de esta manera.
EM (IEN m/z): 263 (M+H)
TR (min): 0,84

5 3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 27.

1-Etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina

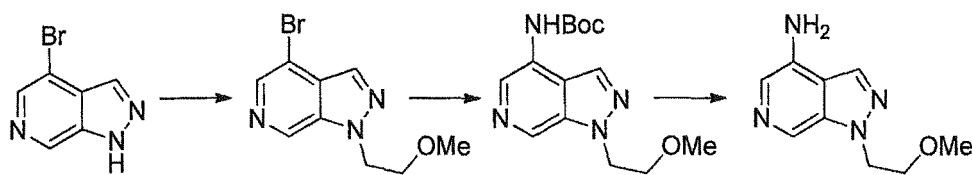
10

EM (IEN m/z): 163 (M+H)
TR (min): 0,42

Ejemplo de referencia 30

15

[Fórmula 49]



1ª etapa

20

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 3.

4-Bromo-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

25 EM (IEN m/z): 256 (M+H)
TR (min): 1,03

2ª etapa

30 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 29.

(1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 293 (M+H)
TR (min): 0,87

35

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 27.

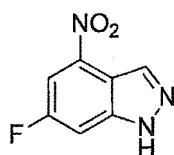
40

1-(2-Metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina

Ejemplo de referencia 31

45 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento WO2008/110863 AI, 2008 y al documento WO2010/127855 AI, 2010.

[Fórmula 50]

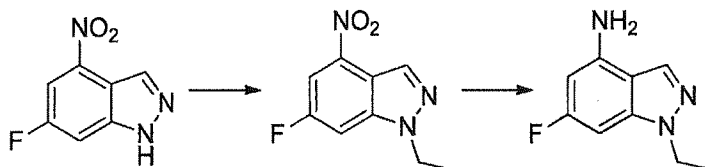


50

6-Fluoro-4-nitro-1H-indazol

Ejemplo de referencia 32

[Fórmula 51]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 5ª etapa en el Ejemplo de referencia 14.

1-Etil-6-fluoro-4-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 210 (M+H)

TR (min): 1,35

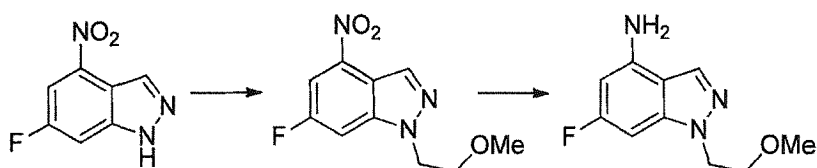
2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

1-Etil-6-fluoro-1H-indazol-4-amina

Ejemplo de referencia 33

[Fórmula 52]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 3.

6-Fluoro-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 240 (M+H)

TR (min): 1,31

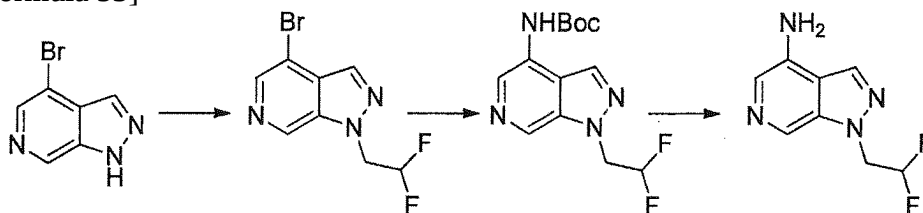
2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

6-Fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-amina

Ejemplo de referencia 34

[Fórmula 53]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 5.

5 4-Bromo-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

EM (IEN m/z): 264 (M+H)

TR (min): 1,12

10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y 3ª etapas en el Ejemplo de referencia 29.

2ª etapa

(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

15

EM (IEN m/z): 299 (M+H)

TR (min): 0,96

3ª etapa

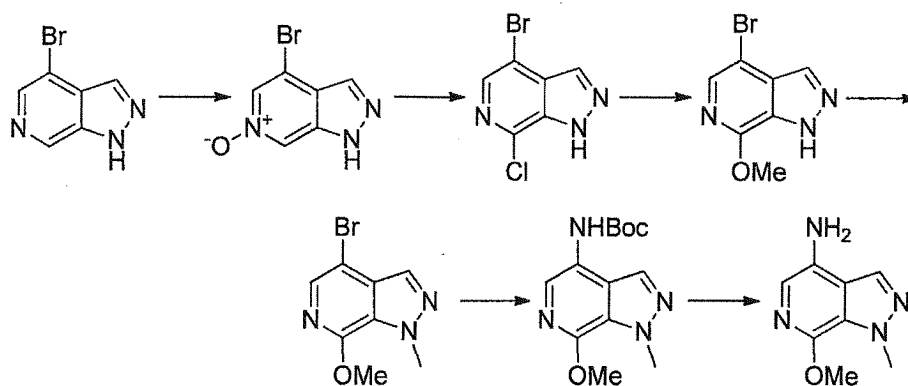
20

1-(2,2-Difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina

Ejemplo de referencia 35

25

[Fórmula 54]



1ª etapa

30 Se añadió mCPBA (270 mg) a una suspensión de CHCl_3 (5 ml) que contenía 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (197 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió IPE (10 ml) a la solución de reacción y se recogió por filtración un precipitado sólido. Un sólido de color blanco de 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina 6-óxido (148 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 214 (M+H)

35 TR (min): 0,56

2ª etapa

40 Se añadió oxloruro de fósforo (2 ml) al 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina 6-óxido (148 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Un precipitado insoluble se retiró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color amarillo de 4-bromo-7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (126 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 232 (M+H)

45 TR (min): 1,09

3ª etapa

50 Se añadió metóxido sódico (28 % en MeOH) (3 ml) a la 4-bromo-7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (126 mg) obtenida en la 2ª etapa, seguido de agitación a 90 °C durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y se recogió por filtración un precipitado insoluble. El residuo obtenido se lavó con agua y un sólido de color amarillo de 4-bromo-7-metoxi-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (133 mg) se obtuvo de esta

manera.

EM (IEN m/z): 228 (M+H)

TR (min): 1,12

5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 29.

4ª etapa

4-Bromo-7-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

10

EM (IEN m/z): 242 (M+H)

TR (min): 1,41

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y 3ª etapas en el Ejemplo de referencia 29.

15

5ª etapa

(7-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

20

EM (IEN m/z): 279 (M+H)

TR (min): 1,30

6ª etapa

25

7-Metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-amina

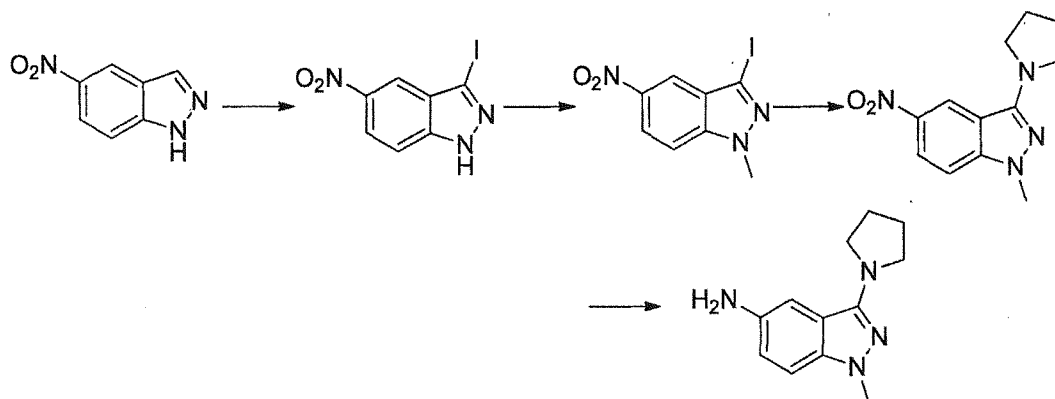
EM (IEN m/z): 179 (M+H)

TR (min): 0,58

30

Ejemplo de referencia 36

[Fórmula 55]



35

1ª etapa

Se añadieron hidróxido potásico (6,45 g) y yodo (15,6 g) a una solución de DMF (60 ml) que contenía 5-nitroindazol (5 g), seguido de agitación a 65 °C durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se recogió por filtración un precipitado sólido. Se obtuvo de esta manera 3-yodo-5-nitro-1H-indazol (8 g).

40

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 2.

45

3-Yodo-1-metil-5-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 304 (M+H)

TR (min): 1,57

50

3ª etapa

Se añadieron pirrolidina (90 mg), carbonato de cesio (500 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg) y Xantphos (58 mg) a una solución de dioxano (4 ml) que contenía 3-yodo-1-metil-5-nitro-1H-indazol (303 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de irradiación de microondas (InitiatorTM, 160 °C, 15 minutos, 2,45 GHz, 0-240 W). A continuación, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, se retiró por filtración materia insoluble y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se obtuvo de esta manera 1-metil-5-nitro-3-(pirrolidina-1-il)-1H-indazol (50 mg).

EM (IEN m/z): 247 (M+H)

TR (min): 1,37

4ª etapa

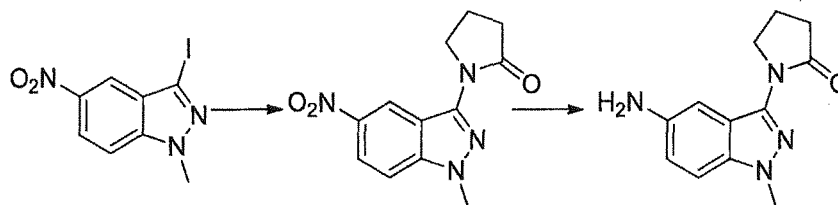
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

1-Metil-3-(pirrolidina-1-il)-1H-indazol-5-amina

Ejemplo de referencia 37

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª y 4ª etapas en el Ejemplo de referencia 36.

[Fórmula 56]



1ª etapa

1-(1-Metil-5-nitro-1H-indazol-3-il)pirrolidin-2-ona

EM (IEN m/z): 261 (M+H)

TR (min): 1,13

2ª etapa

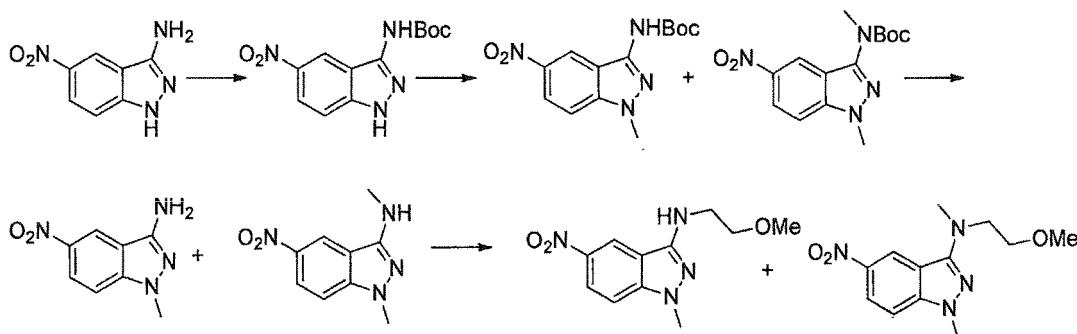
1-(5-Amino-1-metil-1H-indazol-3-il)pirrolidin-2-ona

EM (IEN m/z): 231 (M+H)

TR (min): 0,52

Ejemplo de referencia 38

[Fórmula 57]



1ª etapa

Se añadieron carbonato de di-terc-butilo (1,76 g), trietilamina (1,13 ml) y DMAP (10 mg) a una solución de THF (8,2 ml) que contenía 5-nitro-1H-indazol-3-amina (1,45 g) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 20 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de

extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:0 a 3:2) y un sólido de color amarillo de (5-nitro-1H-indazol-3-il)carbamato de terc-butilo (1,8 g) se obtuvo de esta manera.

2ª etapa

Se añadieron hidruro sódico (al 60 % en aceite) (250 mg) y yodometano (458 ml) a una solución de DMF (5 ml) que contenía (5-nitro-1H-indazol-3-il)carbamato de terc-butilo (680 mg) obtenido en la 1ª etapa en enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 5:1) y se usó directamente en la siguiente reacción.

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 27.

1-Metil-5-nitro-1H-indazol-3-amina

N,1-dimetil-5-nitro-1H-indazol-3-amina

4ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 3. N-(2-metoxietil)-1-metil-5-nitro-1H-indazol-3-amina

EM (IEN m/z): 251 (M+H)

TR (min): 1,11

N-(2-metoxietil)-N,1-dimetil-5-nitro-1H-indazol-3-amina

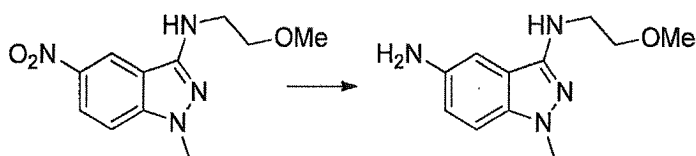
EM (IEN m/z): 265 (M+H)

TR (min): 1,29

Ejemplo de referencia 39

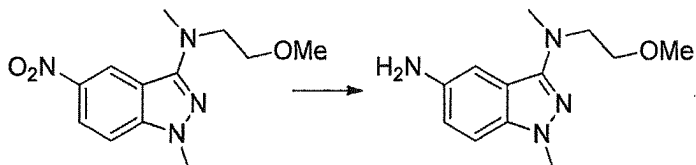
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

[Fórmula 58]



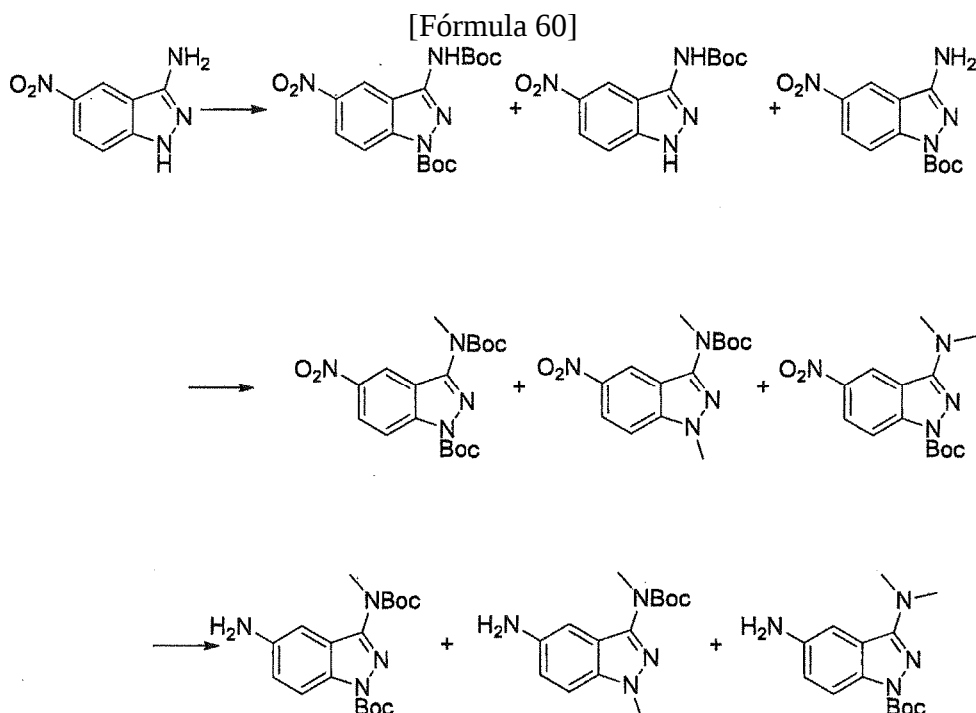
N³-(2-metoxietil)-1-metil-1H-indazol-3,5-diamina

[Fórmula 59]



N³-(2-metoxietil)-N,1-dimetil-1H-indazol-3,5-diamina

Ejemplo de referencia 40



5

1ª etapa

Se añadieron carbonato de di-terc-butilo (1,76 g), trietilamina (1,13 ml) y DMAP (10 mg) a una solución de THF (8,2 ml) que contenía 5-nitro-1H-indazol-3-amina (1,45 g), seguido de agitación durante 20 minutos en enfriamiento con hielo. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución salina saturada. La solución obtenida se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:0 a 3:2) y una mezcla sólida de color amarillo (1,8 g) de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo, (5-nitro-1H-indazol-3-il)carbamato de terc-butilo y 3-amino-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo se obtuvo de esta manera.

15

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

20

3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 393 (M+H)

TR (min): 1,96

25

terc-butil metil (1-metil-5-nitro-1H-indazol-3-il)carbamato

EM (IEN m/z): 307 (M+H)

TR (min): 1,59

30

3-(dimetilamino)-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 307 (M+H)

TR (min): 1,68

35

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

40

5-amino-3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 363 (M+H)

TR (min): 1,40

(5-amino-1-metil-1H-indazol-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo

5 EM (IEN m/z): 278 (M+H)
TR (min): 0,81

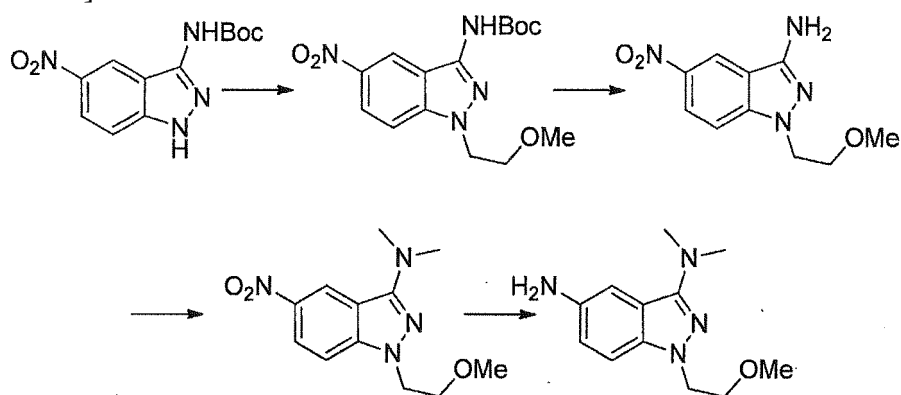
5-amino-3-(dimetilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 278 (M+H)
TR (min): 0,94

Ejemplo de referencia 41

15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

[Fórmula 61]



20 1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 3.

(1-(2-metoxietil)-5-nitro-1H-indazol-3-il)carbamato de terc-butilo

25 2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 27.

30 1-(2-Metoxietil)-5-nitro-1H-indazol-3-amina

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y 3ª etapas en el Ejemplo de referencia 1.

3ª etapa

35 1-(2-Metoxietil)-N,N-dimetil-5-nitro-1H-indazol-3-amina

4ª etapa

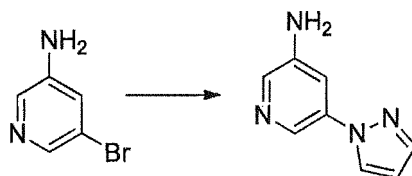
40 1-(2-Metoxietil)-N³,N³-dimetil-1H-indazol-3,5-diamina

EM (IEN m/z): 235 (M+H)
TR (min): 0,55

45

Ejemplo de referencia 42

[Fórmula 62]



Se añadieron pirazol (42 mg), carbonato de cesio (340 mg), trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (74 mg) y yoduro de cobre (50 mg) a una solución de DMAc (2 ml) que contenía 5-bromopiridin-3-amina (90 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C durante 15 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : MeOH = 1:0 a 10:1). Un sólido de color pardo de 5-(pirazol-1-il)piridin-3-amina (56,7 mg) se obtuvo de esta manera.

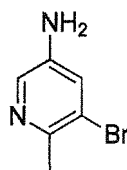
EM (IEN m/z): 161 (M+H)

TR (min): 0,38

Ejemplo de referencia 43

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US6133253 A1.

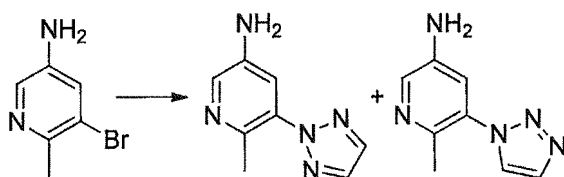
[Fórmula 63]



5-Bromo-6-metilpiridin-3-amina

Ejemplo de referencia 44

[Fórmula 64]



Se añadieron 1,2,3-triazol (45 mg), carbonato de cesio (260 mg), trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (76 mg) y yoduro de cobre (50 mg) a una solución de DMAc (2 ml) que contenía 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (100 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 8 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y se lavó con una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : MeOH = 1:0 a 20:1). Un sólido de color blanco de 6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (12,8 mg) y materia oleosa de color pardo de 6-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina (6,7 mg) se obtuvieron de esta manera.

6-Metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

EM (IEN m/z): 176 (M+H)

TR (min): 0,44

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,11 (s, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,25

(d, 1H, J = 2,7 Hz), 5,52 (a, 2H), 2,32 (s, 3H)

6-Metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina

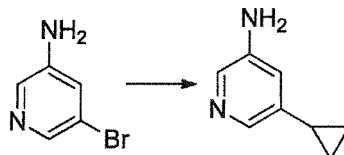
EM (IEN m/z): 176 (M+H)

TR (min): 0,20, 0,27

Ejemplo de referencia 45

5

[Fórmula 65]



Se añadieron ácido ciclopropilborónico (360 mg), carbonato de cesio (1,4 g) y Pd(PPh₃)₄ (166 mg) a una solución de 1,4-dioxano/agua (4,5 ml/0,5 ml) que contenía 5-bromopiridin-3-amina (500 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : MeOH = 1:0 a 30:1). Un sólido de color pardo de 5-ciclopropil piridin-3-amina (314 mg) se obtuvo de esta manera.

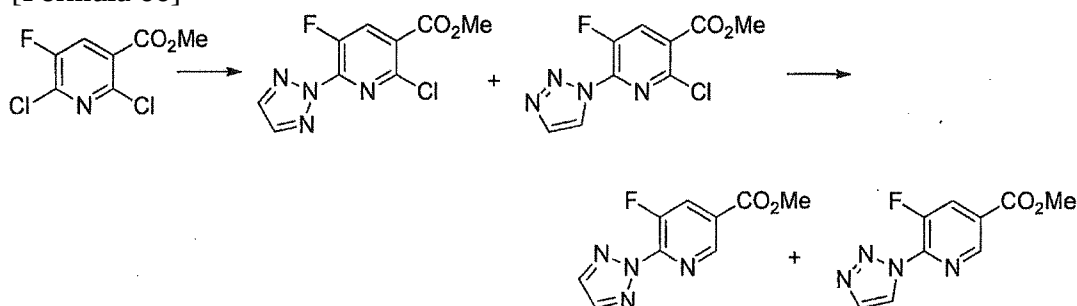
EM (IEN m/z): 135 (M+H)

TR (min): 0,39

Ejemplo de referencia 46

20

[Fórmula 66]



1ª etapa

25

Se añadieron 1,2,3-triazol (340 mg) y carbonato de cesio (1,74 g) a una solución de DMAc (10 ml) que contenía 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (1 g), seguido de agitación de 70 °C a 80 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinato de metilo y 2-cloro-5-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinato de metilo se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 257,259 (M+H)

TR (min): 1,07, 1,13

35

2ª etapa

La mezcla de 2-cloro-5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinato de metilo y 2-cloro-5-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinato de metilo obtenida en la 1ª etapa se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadieron a la misma formiato amónico (300 mg) y Pd al 10 %/C (200 mg), seguido de reflujo durante 4,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, el filtrado se recogió y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 4:1). Un sólido de color blanco de 5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinato de metilo (250 mg) y un sólido de color blanco de 5-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinato de metilo (160 mg) se obtuvieron de esta manera.

45

5-Fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinato de metilo

EM (IEN m/z): 223 (M+H)

TR (min): 0,90

50

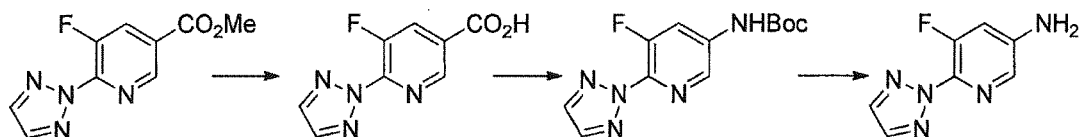
5-Fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinato de metilo

EM (IEN m/z): 223 (M+H)

TR (min): 0,95

Ejemplo de referencia 47

[Fórmula 67]



1ª etapa

Una solución acuosa 5 M de hidróxido potásico (2 ml) se añadió a una solución THF/MeOH (2 ml/2 ml) que contenía 5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinato de metilo (250 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 6 M a la solución de reacción para acidificar la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y un sólido de color blanco de ácido 5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotínico (198 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 209 (M+H)

TR (min): 0,70

2ª etapa

Se añadieron trietilamina (158 µl), terc-butanol y DPPA (246 µl) a una solución de tolueno (5 ml) que contenía ácido 5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotínico (198 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a 100 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 a 1:1) y un sólido de color blanco de (5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (94 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 180 (M+H)

TR (min): 0,64

3ª etapa

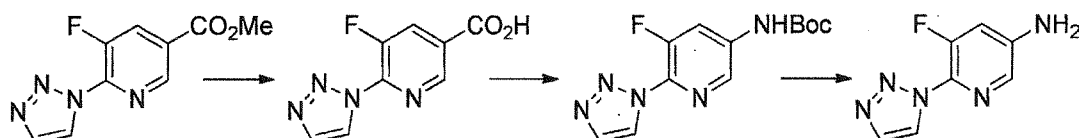
Se añadió TFA (1 ml) a (5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (30 mg) obtenido en la 2ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico al residuo obtenido a 0 °C para alcalificar la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y un sólido de color pardo claro de 5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (19 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 180 (M+H)

TR (min): 0,64

Ejemplo de referencia 48

[Fórmula 68]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 47.

1ª etapa

Ácido 5-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotínico

EM (IEN m/z): 209 (M+H)

TR (min): 0,64

2ª etapa

(5-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo

5 EM (IEN m/z): 280 (M+H)
TR (min): 1,20

3ª etapa

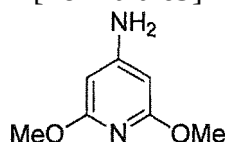
10 5-Fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina

EM (IEN m/z): 180 (M+H)
TR (min): 0,59

15 Ejemplo de referencia 49

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Helvetica Chimica Acta, 1964, vol. 47, pág. 363, 376.

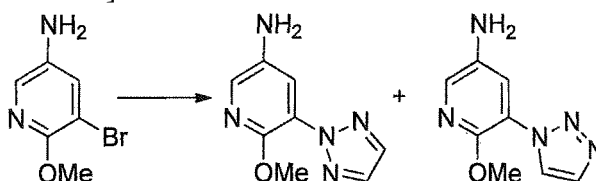
[Fórmula 69]



2,6-Dimetoxipiridin-4-amina

25 Ejemplo de referencia 50

[Fórmula 70]



Se añadieron N,N-dimetilglicina (1,27 g), yoduro de cobre (1,88 g), terc-butoxido potásico (4,1 g) y 1H-1,2,3-triazol (1,7 g) a una solución de DMSO (25 ml) que contenía 5-bromo-6-metoxipiridin-3-amina (25 g), seguido de agitación a 130 °C durante 2 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y agua se añadió a la solución de reacción. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 4 M para ajustar el pH a pH = 4, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, las capas orgánicas obtenidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:1). Una materia oleosa de color amarillo de 6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (1 g) y un sólido de color amarillo claro de 6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina (525 mg) se obtuvieron de esta manera.

6-Metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

EM (IEN m/z): 192 (M+H)
TR (min): 0,58

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,87 (s, 2H), 7,77 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,4Hz), 3,98 (s, 3H), 3,53 (a, 2H)

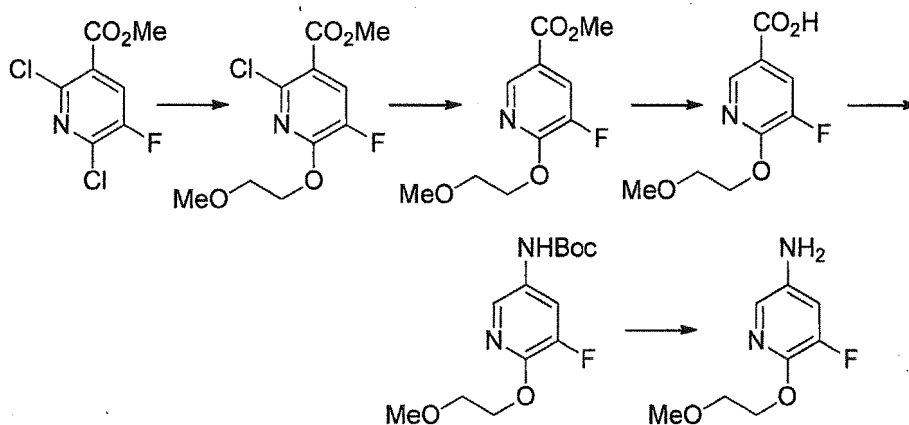
6-Metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

EM (IEN m/z): 192 (M+H)
TR (min): 0,56

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,36-8,33 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,60 (a, 2H)

Ejemplo de referencia 51

[Fórmula 71]



1ª etapa

Se añadieron 2-metoxi etanol (423 μ l) e hidruro sódico (al 60 % en aceite) (196 mg) a una solución de THF (10 ml) que contenía 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (1 g) en enfriamiento con hielo en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 1,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y una materia oleosa de color amarillo de 2-cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinato de metilo (1,07 g) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 264 (M+H)

TR (min): 1,41

2ª etapa

Se añadieron Pd al 10 %/C (200 mg) y formiato amónico (200 mg) a una solución de MeOH (10 ml) que contenía 2-cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinato de metilo (1,07 g) obtenido en la 1ª etapa, seguido de reflujo durante 1 hora. A continuación, se retiró materia insoluble usando Celite. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. A continuación, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:5). Un sólido de color blanco de 5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinato de metilo (264 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 230 (M+H)

TR (min): 1,25

3ª etapa

Se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (2 ml) a una solución de THF/MeOH (2 ml/2 ml) que contenía 5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotinato de metilo (264 mg) obtenido en la 2ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, Se añadió ácido clorhídrico 6 M (2 ml) a la solución de reacción a 5 °C o menos para acidificar la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y un sólido de color blanco del ácido 5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)nicotínico (197 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 216 (M+H)

TR (min): 0,95

4ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 47.

(5-Fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 287 (M+H)

TR (min): 1,47

5ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 47.

5-Fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-amina

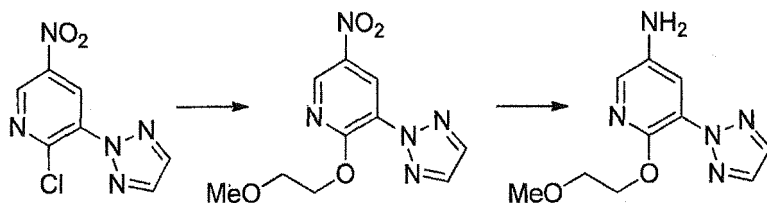
EM (IEN m/z): 187 (M+H)

TR (min): 0,67

5

Ejemplo de referencia 52

[Fórmula 72]



10

1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 51.

15

2-(2-Metoxietoxi)-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina

EM (IEN m/z): 266 (M+H)

TR (min): 1,18

20

2ª etapa

Se añadieron Pd al 10 %/C (200 mg) y formiato amónico (200 mg) a una solución de MeOH/acetato de etilo (5 ml/5 ml) que contenía 2-(2-metoxietoxi)-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (286 mg) obtenida en la 1ª etapa, seguido de reflujo durante 1 hora. Se retiró materia insoluble usando Celite y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:5) y un sólido de color blanco de 6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (240 mg) se obtuvo de esta manera.

25

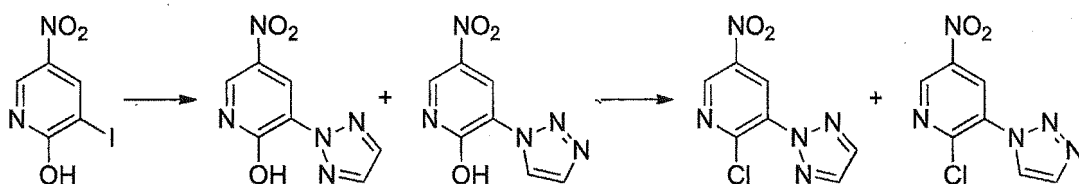
EM (IEN m/z): 236 (M+H)

TR (min): 0,69

30

Ejemplo de referencia 53

[Fórmula 73]



35

1ª etapa

Se añadieron carbonato de cesio (24,4 g), 1,2,3-triazol (4,35 ml), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (3,89 ml) y yoduro de cobre (7,1 g) a una solución de DMSO (100 ml) que contenía 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (10 g) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 155 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y agua se añadió a la solución de reacción. Un precipitado insoluble se retiró por filtración. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (110 ml) al filtrado resultante para acidificar la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se recogió por filtración materia insoluble. Una mezcla sólida de color amarillo (4,86 g) de 5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-ol y 5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-ol se obtuvo de esta manera.

40

45

5-Nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-ol

50

EM (IEN m/z): 208 (M+H)

TR (min): 0,69

5-Nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-ol

EM (IEN m/z): 208 (M+H)

TR (min): 0,63

2ª etapa

Se añadieron cloruro de tionilo (19 ml) y DMF (4 ml) a una mezcla (5,32 g) de 5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-ol and 5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-ol, seguido de reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 10:1). Un sólido de color amarillo claro de 2-cloro-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (0,72 g) y un sólido de color amarillo de 2-cloro-5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (0,63 g) se obtuvieron de esta manera.

2-Cloro-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina

EM (IEN m/z): 226 (M+H)

TR (min): 1,18

2-Cloro-5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina

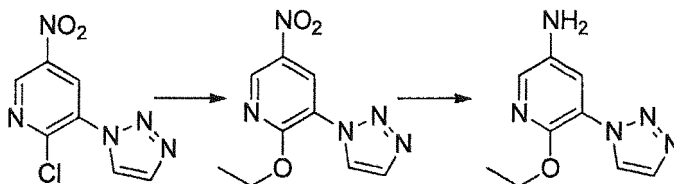
EM (IEN m/z): 226 (M+H)

TR (min): 0,92

Ejemplo de referencia 54

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 52.

[Fórmula 74]



1ª etapa

2-Etoxi-5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina

EM (IEN m/z): 236 (M+H)

TR (min): 1,21

2ª etapa

6-Etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina

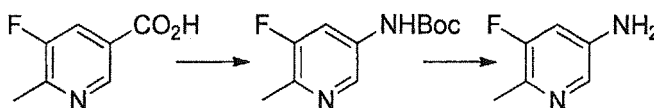
EM (IEN m/z): 206 (M+H)

TR (min): 0,78

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,39 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 2,7Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2,7Hz), 4,43 (c, 2H, J = 7,2Hz), 3,60 (a, 2H), 1,40 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

Ejemplo de referencia 55

[Fórmula 75]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y 3ª etapas en el Ejemplo de referencia 47.

1ª etapa

5 (5-Fluoro-6-metilpiridin-3-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 227 (M+H)

TR (min): 1,32

10 2ª etapa

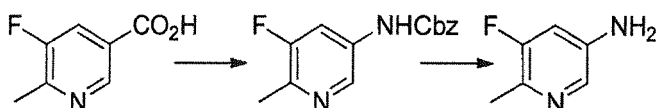
5-Fluoro-6-metilpiridin-3-amina

EM (IEN m/z): 127 (M+H)

15 TR (min): 0,23, 0,29

Ejemplo de referencia 56

[Fórmula 76]



20

Se añadieron trietilamina (0,99 ml), alcohol bencílico y DPPA (1,53 ml) a una solución de tolueno (10 ml) que contenía ácido 5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotínico (920 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 a 1:1). Un sólido de color blanco de (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)carbamato de bencilo (94 mg) se obtuvo de esta manera.

25

EM (IEN m/z): 261 (M+H)

TR (min): 1,35

30 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 46.

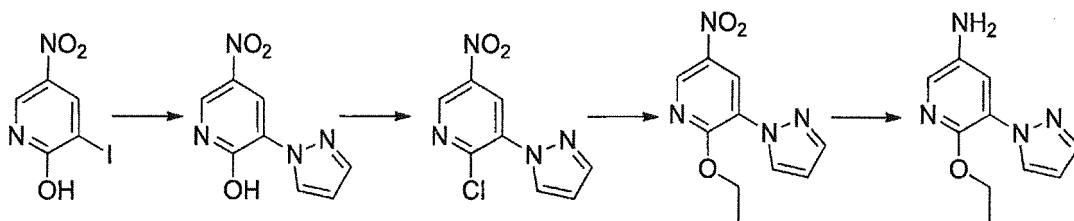
5-Fluoro-6-metilpiridin-3-amina

EM (IEN m/z): 127 (M+H)

35 TR (min): 0,23, 0,29

Ejemplo de referencia 57

[Fórmula 77]



40

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 53.

1ª etapa

45

5-Nitro-3-(pirazol-1-il)piridin-2-ol

EM (IEN m/z): 207 (M+H)

TR (min): 0,88

50

2ª etapa

2-Cloro-5-nitro-3-(pirazol-1-il)piridina

EM (IEN m/z): 225,227 (M+H)

TR (min): 1,17

5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 52.

3ª etapa

2-Etoxi-5-nitro-3-(pirazol-1-il) piridina

10

EM (IEN m/z): 235 (M+H)

TR (min): 1,52

4ª etapa

15

6-Etoxi-5-(pirazol-1-il)piridin-3-amina

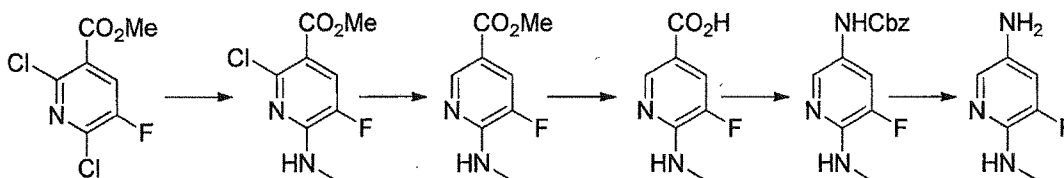
EM (IEN m/z): 205 (M+H)

TR (min): 0,93

20

Ejemplo de referencia 58

[Fórmula 78]



25

1ª etapa

Se añadió metilamina (9,8 M en MeOH, 450 µl) a una solución de MeOH (5 ml) que contenía 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (0,5 g) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 70 °C durante 3,5 horas. El disolvente y la metilamina se retiraron por destilación a presión reducida y se obtuvo de esta manera 2-cloro-5-fluoro-6-(metilamino)nicotinato de metilo.

30

EM (IEN m/z): 219,221 (M+H)

TR (min): 1,20

35

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 46.

5-Fluoro-6-(metilamino)nicotinato de metilo

40

EM (IEN m/z): 185 (M+H)

TR (min): 0,88

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 47.

45

3ª etapa

Ácido 5-fluoro-6-(metilamino)nicotínico

50

EM (IEN m/z): 171 (M+H)

TR (min): 0,50

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 56.

55

4ª etapa

Benzoil(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)carbamato

EM (IEN m/z): 276 (M+H)

TR (min): 1,04

5ª etapa

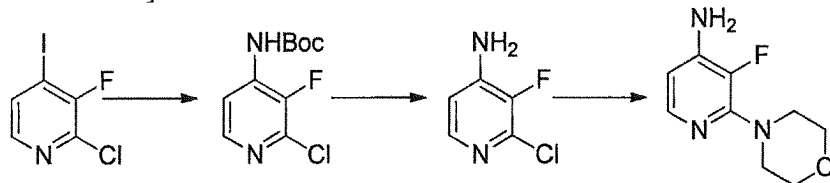
5 3-Fluoro-N²-metilpiridin-2,5-diamina

EM (IEN m/z): 142 (M+H)

TR (min): 0,22

10 Ejemplo de referencia 59

[Fórmula 79]



15 1ª etapa

Se añadieron carbamato de terc-butilo (215 mg), carbonato de cesio (1,14 g), Pd₂(dba)₃ (240 mg y Xantphos (303 mg) a una solución de tolueno (9 ml) que contenía 2-cloro-3-fluoro-4-yodopiridina (450 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 3 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 a 3:1). Una materia oleosa de color amarillo de (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (533 mg) se obtuvo de esta manera.

25 EM (IEN m/z): 247,249 (M+H)

TR (min): 1,46

2ª etapa

30 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 27.

2-Cloro-3-fluoropiridin-4-amina

EM (IEN m/z): 147,149 (M+H)

35 TR (min): 0,72

3ª etapa

Se añadió morfolina (3 ml) a 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina (133 mg) obtenida en la 2ª etapa, seguido de irradiación de microondas (InitiatorTM, 180 °C, 20 minutos, 2,45 GHz, 0-240 W). Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina acuosa saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color pardo claro de 3-fluoro-2-morfolinpiridin-4-amina (153 mg) se obtuvo de esta manera.

45

3-Fluoro-2-morfolinpiridin-4-amina

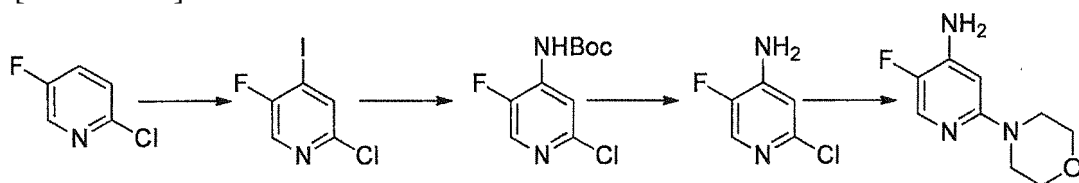
EM (IEN m/z): 198 (M+H)

TR (min): 0,43

50

Ejemplo de referencia 60

[Fórmula 80]



1ª etapa

Se mezcló N,N-diisopropil amida de litio (solución 2 M de THF/etilbenceno/heptano) (2,9 ml) con THF (20 ml), y se añadió una solución de THF (5 ml) que contenía 2-cloro-5-fluoropiridina (500 mg) a la mezcla en una atmósfera de nitrógeno a -75 °C, seguido de agitación durante 3 horas. Posteriormente, se añadió una solución de THF (5 ml) que contenía yodo (1,16 g) a la mezcla, seguido de agitación a -75 °C durante 1 hora. A continuación, Se añadieron agua/THF (2 ml/8 ml), agua (10 ml) y una solución acuosa 3 M de tiosulfato sódico a la solución de reacción a -75 °C, -50 °C y -35 °C, respectivamente. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 20:1 a 10:1). Un sólido de color blanco de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (457 mg) se obtuvo de esta manera.

2-Cloro-5-fluoro-4-yodopiridina

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 4,3Hz)

2ª etapa

Se añadieron carbamato de terc-butilo (960 mg), carbonato de cesio (5,06 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,07 g) y Xantphos (1,35 g) a una solución de tolueno (40 ml) que contenía 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (2 g), seguido de agitación a 100 °C durante 3 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 a 4:1). Una materia oleosa de color amarillo de (2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,53 g) se obtuvo de esta manera.

(2-Cloro-5-fluoropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 247, 249 (M+H)
TR (min): 1,64

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa en el Ejemplo de referencia 27.

2-Cloro-5-fluoropiridin-4-amina

EM (IEN m/z): 147,149 (M+H)
TR (min): 0,68

4ª etapa

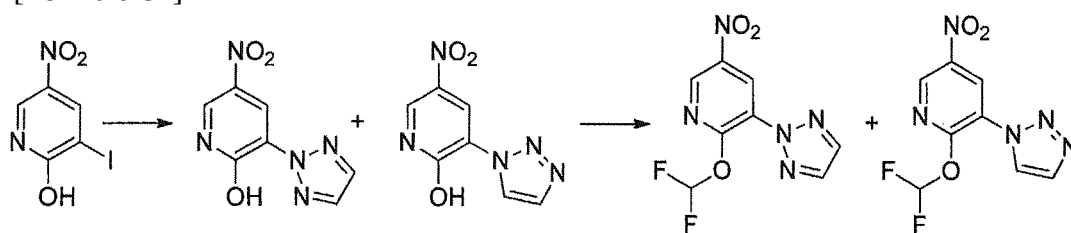
Se añadió morfolina (3 ml) a 2-cloro-5-fluoropiridin-4-amina (262 mg) obtenida en la 2ª etapa, seguido de irradiación de microondas (InitiatorTM, 235 °C, 2 horas, 2,45 GHz, 0-240 W). Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina acuosa saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y un sólido de color pardo claro de 5-fluoro-2-morfolinpiridin-4-amina (311 mg) se obtuvo de esta manera.

5-Fluoro-2-morfolinpiridin-4-amina

EM (IEN m/z): 198 (M+H)
TR (min): 0,40

Ejemplo de referencia 61

[Fórmula 81]



5

1ª etapa

Se añadieron carbonato de cesio (24,4 g), 1,2,3-triazol (4,35 ml), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (3,89 ml) y yoduro de cobre (7,1 g) a una solución de DMSO (100 ml) que contenía 3-yodo-5-nitropiridin-2-ol (10 g) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 155 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y agua se añadió a la solución de reacción. Un precipitado insoluble se retiró por filtración. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (110 ml) al filtrado resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo al residuo obtenido y se recogió por filtración materia insoluble. Una mezcla sólida de color amarillo (4,86 g) de 5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-ol y 5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piridin-2-ol se obtuvo de esta manera.

5-Nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-ol

20 EM (IEN m/z): 208 (M+H)
TR (min): 0,69

5-Nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-ol

25 EM (IEN m/z): 208 (M+H)
TR (min): 0,63

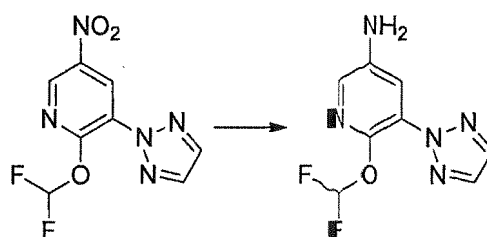
2ª etapa

30 Se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (189 µl) a una solución de acetonitrilo (2 ml) que contenía la mezcla (105 mg) de 5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-ol y 5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-ol obtenida en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 21 horas. Posteriormente, se añadieron sulfato sódico (100 mg) y ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (126 µl) se añadieron a la solución, seguido de agitación a 70 °C durante 7 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 4:1). Un sólido de color amarillo claro de 2-(difluorometoxi)-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (15 mg) se obtuvo de esta manera.

40 EM (IEN m/z): 258 (M+H)
TR (min): 1,29

Ejemplo de referencia 62

[Fórmula 82]



45

1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

5 6-(Difluorometoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

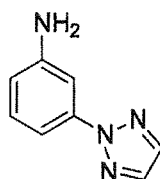
EM (IEN m/z): 228 (M+H)

TR (min): 0,93

10 **Ejemplo de referencia 63**

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento WO2009/90548 A2, 2009.

[Fórmula 83]



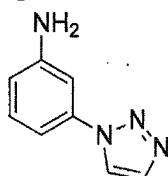
15

3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina

20 **Ejemplo de referencia 64**

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Tetrahedron, 2011, vol. 67, n.º 2, pág. 289-292, documento WO2009/90548 A2, 2009.

[Fórmula 84]

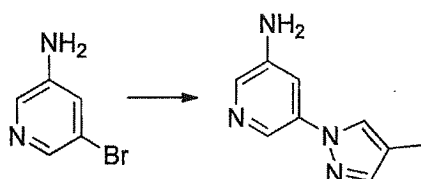


25

3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina

30 **Ejemplo de referencia 65**

[Fórmula 85]



35

Se añadieron 4-metil-1H-pirazol (114 mg), carbonato de cesio (753 mg), trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (164 mg) y yoduro de cobre (110 mg) a una solución de DMAc (5 ml) que contenía 5-bromopiridin-3-amina (200 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de irradiación de microondas (InitiatorTM, 170 °C, 0,5 horas, 2,45 GHz, 0-240 W). Se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 a 0:1). Se obtuvo de esta manera 5-(4-metilpirazol-1-il)piridin-3-amina (173 mg).

40

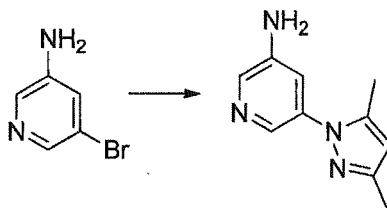
EM (IEN m/z): 175 (M+H)

TR (min): 0,54

45

Ejemplo de referencia 66

[Fórmula 86]



5

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 65.

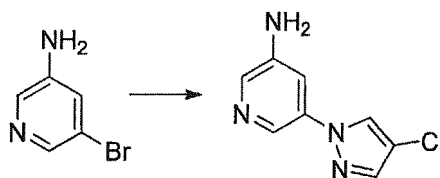
5-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)piridin-3-amina

10 EM (IEN m/z): 189 (M+H)
TR (min): 0,60

Ejemplo de referencia 67

15

[Fórmula 87]



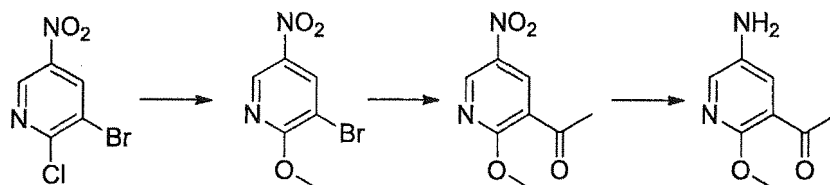
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 65.

20 5-(4-Cloropirazol-1-il)piridin-3-amina

EM (IEN m/z): 195, 197 (M+H)
TR (min): 0,66

Ejemplo de referencia 68

[Fórmula 88]



30 1ª etapa

Se añadió una solución de etóxido sódico (28 % en MeOH) (1 ml) a una solución de MeOH (3 ml) que contenía 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y el MeOH se retiró por destilación a presión reducida. Un precipitado insoluble se lavó con agua y un sólido de color blanco de 3-bromo-2-metoxi-5-nitropiridina (69 mg) se obtuvo de esta manera. EM (IEN m/z): 233, 235 (M+H)
TR (min): 1,40

40 2ª etapa

Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (60 mg) y tributil(1-etoxivinil)estaño a una solución de DMAc (3 ml) que contenía 3-bromo-2-metoxi-5-nitropiridina (69 mg) obtenida en la 1ª etapa, seguido de irradiación de microondas (InitiatorTM, 180 °C, 10 minutos, 2,45 GHz, 0-240 W). Se añadió hidrogenocarbonato sódico saturado a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 a 3:7). Un sólido de color amarillo claro de 1-(2-metoxi-5-nitropiridin-3-il)etanona (72 mg) se

obtuvo de esta manera.
EM (IEN m/z): 197 (M+H)
TR (min): 1,14

5 3ª etapa.

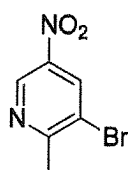
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 1.

1-(5-Amino-2-metoxipiridin-3-il)etanona
10 EM (IEN m/z): 167 (M+H)
TR (min): 0,60

Ejemplo de referencia 69

15 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2006/79522 A1.

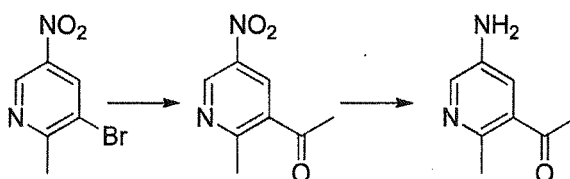
[Fórmula 89]



20 3-Bromo-2-metil-5-nitropiridina

Ejemplo de referencia 70

[Fórmula 90]



25

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y 3ª etapas en el Ejemplo de referencia 68.

1ª etapa

30

1-(2-Metil-5-nitropiridin-3-il)etanona

EM (IEN m/z): 181 (M+H)
TR (min): 0,90

35

2ª etapa

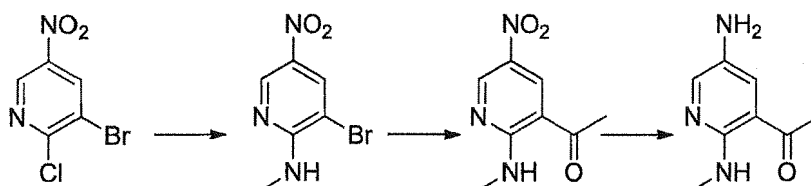
1-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)etanona

40 EM (IEN m/z): 151 (M+H)
TR (min): 0,28

Ejemplo de referencia 71

45

[Fórmula 91]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 68.

2-Metilamino-3-bromo-5-nitropiridina

5 EM (IEN m/z): 288, 290 (M+H)
TR (min): 1,36

1-(2-Metilamino-5-nitropiridin-3-il)etanona

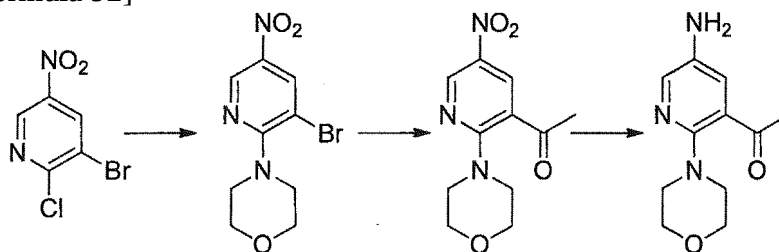
10 EM (IEN m/z): 196 (M+H)
TR (min): 1,09

1-(5-Amino-2-metilaminopiridin-3-il)etanona

15 EM (IEN m/z): 166 (M+H)
TR (min): 0,32

Ejemplo de referencia 72

20 [Fórmula 92]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 68.

25 4-(3-Bromo-5-nitropiridin-2-il)morfolina

EM (IEN m/z): 288, 290 (M+H)
TR (min): 1,36

30 1-(2-Morfolin-5-nitropiridin-3-il)etanona

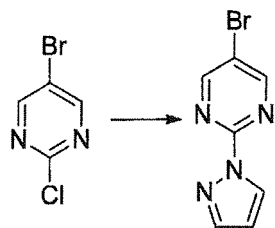
EM (IEN m/z): 252 (M+H)
TR (min): 1,04

35 1-(5-Amino-2-morfolinpiridin-3-il)etanona

EM (IEN m/z): 222 (M+H)
TR (min): 0,53

40 Ejemplo de referencia 73

[Fórmula 93]



45 1ª etapa

Se añadieron pirazol (130 mg) y carbonato de cesio (610 mg) a una solución de DMAc (10 ml) que contenía 5-bromo-2-cloropirimidina (300 mg), seguido de agitación a 120 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua a la mezcla. A continuación, las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a

50

presión reducida y un sólido de color amarillo de 5-bromo-2-(pirazol-1-il)pirimidina (440 mg) se obtuvo de esta manera.

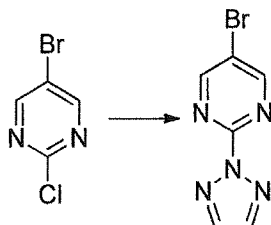
EM (IEN m/z): 226 (M+H)

TR (min): 0,93

5

Ejemplo de referencia 74

[Fórmula 94]



10

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 73.

5-Bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidina

15 RMN ¹H: RMN 1H (CDCl₃) δ: 8,93 (2H, s), 8,01 (2H, s).

EM (IEN m/z): 227 (M+H)

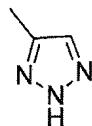
TR (min): 0,68

Ejemplo de referencia 75

20

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Chemische Berichte, 1967, vol. 100, n.º 11 pág. 3485-3494.

[Fórmula 95]



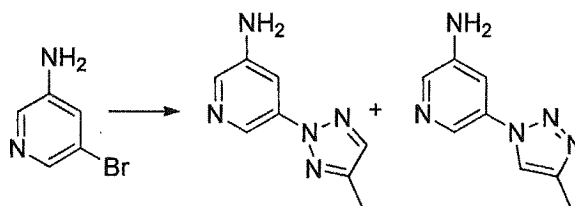
25

4-metil-2H-1,2,3-triazol

Ejemplo de referencia 76

30

[Fórmula 96]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 50.

35 5-(4-Metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

EM (IEN m/z): 176 (M+H)

TR (min): 0,56

40 5-(4-Metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina

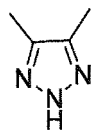
EM (IEN m/z): 176 (M+H)

TR (min): 0,53

45

Ejemplo de referencia 77

[Fórmula 97]



5

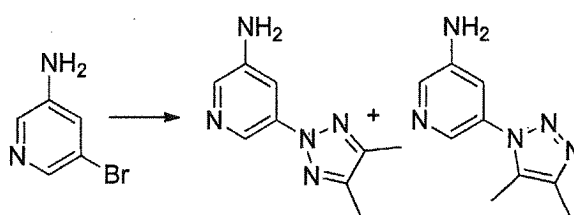
El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Chemische Berichte, 1967, vol. 100, n.º 11 pág. 3485-3494.

4,5-Dimetil-2H-1,2,3-triazol

10

Ejemplo de referencia 78

[Fórmula 98]



15

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 50.

5-(4,5-Dimetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

20

EM (IEN m/z): 190 (M+H)

TR (min): 0,62

5-(4,5-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina

25

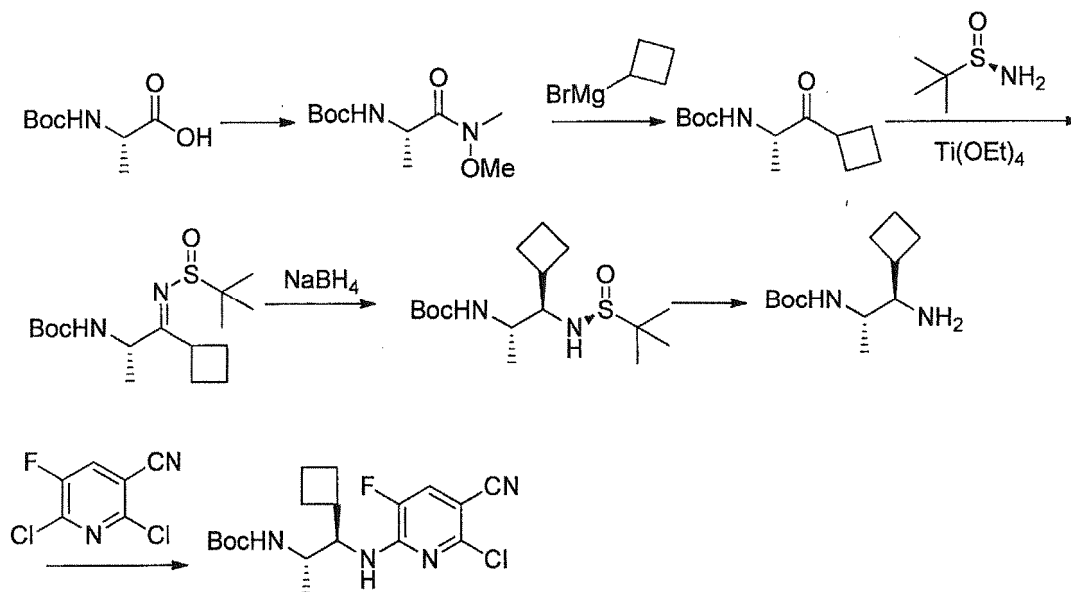
EM (IEN m/z): 190 (M+H)

TR (min): 0,56

Ejemplo de referencia 79

30

[Fórmula 99]



1ª etapa

Se añadió CDI (185,6 g) a una solución de diclorometano (2000 ml) que contenía N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (200 g) a 5 °C o menos, seguido a agitación durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron trietilamina (115,8 g) y clorhidrato de N-metoxi-N-metilamina (111,7 g) a la solución, seguido de agitación a 15 °C o menos durante 1,5 horas. Se añadió diclorometano (230 ml) a la solución de reacción. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió heptano al residuo obtenido para la suspensión y se recogió por filtración un sólido. Un sólido de color blanco de (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (237,8 g) se obtuvo de esta manera.

2ª etapa

Se introdujeron virutas de magnesio (7 g) y THF (30 ml) en un contenedor de reacción en una atmósfera de nitrógeno y se añadió dibromoetano (10 µl) al contenedor de reacción. Después de confirmarse la formación de espuma, se añadió gota a gota una solución de THF (150 ml) que contenía bromociclobutano (40 g) a 70 °C o menos durante 0,5 horas. A continuación, se añadió (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (27,9 g) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a 50 °C o menos durante 2 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (300 ml) para separar las capas orgánicas. Las capas orgánicas obtenidas se secaron sobre hidrogenosulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color blanco de (1-ciclobutil-3-oxobutan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (36 g) se obtuvo de esta manera.

3ª y 4ª etapas

Se añadieron ortotitanato de tetraetilo (90,3 g), (3-oxobutan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (36 g) obtenido en la 2ª etapa y sulfina (R)-(+)-terc-butilo (23 g) a tolueno (90 ml) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 80 °C o menos durante 7 horas. Se añadió borohidruro sódico (11,95 g) a la misma a -30 °C o menos, seguido de agitación durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla obtenida se ajustó a temperatura ambiente y se añadió MeOH para separar las capas orgánicas. A continuación, las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una materia oleosa de color pardo de ((2S)-1-((terc-butilsulfinil)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (38 g) se obtuvo de esta manera.

5ª etapa

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (100 ml) a una solución de MeOH (900 ml) que contenía ((2S)-1-((terc-butilsulfinil)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (38 g) obtenido en la 4ª etapa en enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (600 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se usó en la etapa posterior.

6ª etapa

Se añadió DIPEA (17 ml) a una solución de DMF (30 ml) que contenía ((1R,2S)-1-amino-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo y 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (16,2 g) obtenidos en la 5ª etapa a 70 °C, seguido de agitación durante 3 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 10:1 a 1:1). Un sólido de color blanco de ((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (16,5 g) se obtuvo de esta manera.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,29 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,59 (1H, a), 4,84 (1H, a), 4,36-4,24 (1H, m), 3,90-3,76 (1H, m), 2,54-2,43 (1H, m), 2,05-1,81 (6H, m), 1,45 (9H, s), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz).

EM (IEN m/z): 384 (M+H)

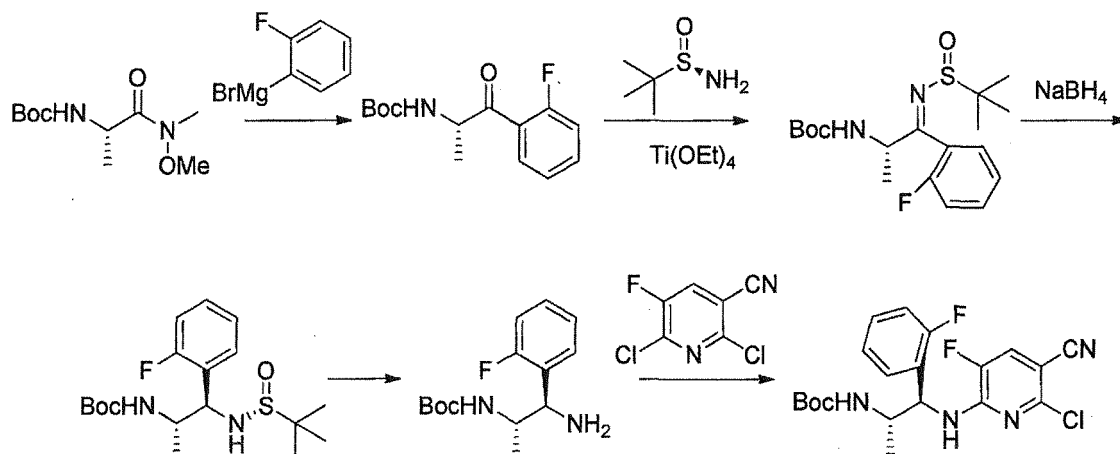
TR (min): 1,83

Ejemplo de referencia 80

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

5

[Fórmula 100]



((2S)-1-((terc-butilsulfinil)imino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 273 (M+H-Boc)
TR (min): 1,54

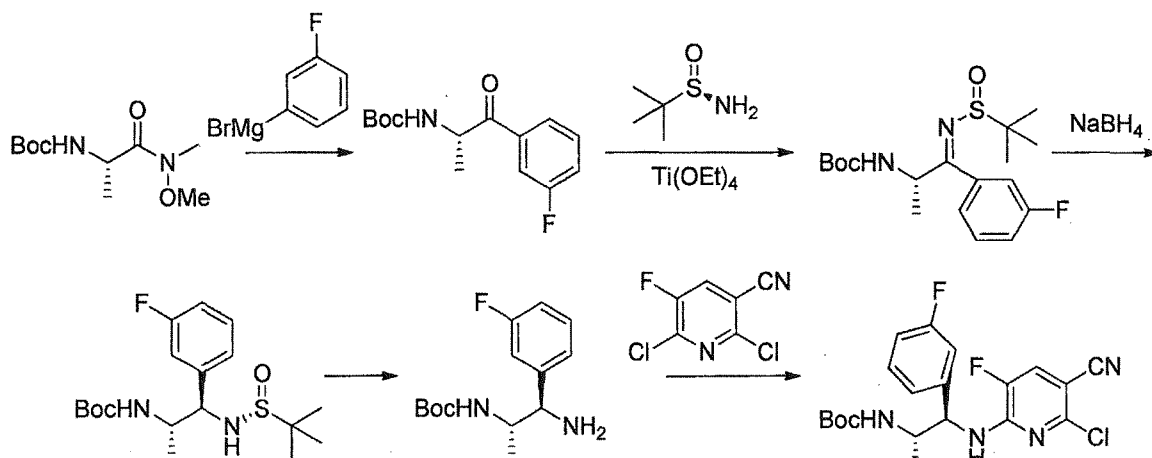
((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,09 (1H, s), 7,36-7,22 (1H, m), 7,07-6,92 (3H, m), 5,00 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,32-4,24 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,14 (3H, d, J = 6,6 Hz)
EM (IEN m/z): 323 (M+H-Boc)
TR (min): 1,83

Ejemplo de referencia 81

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

[Fórmula 101]



25

(1-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

30 EM (IEN m/z): 168 (M+H-Boc)
TR (min): 1,52

((1R,2S)-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamida)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 273 (M+H-Boc)

TR (min): 1,51

5

((1R,2S)-1((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ^1H (CDCl₃) δ : 7,92 (1H, s), 7,24-7,17 (2H, m), 7,13-7,06 (2H, m), 5,38 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,39-4,25 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,16 (3H, d, J = 6,6 Hz)

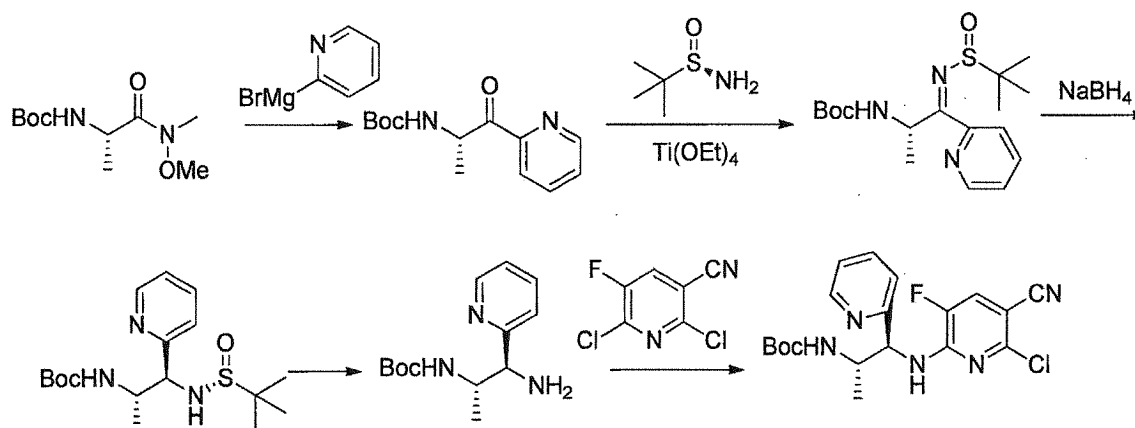
10 EM (IEN m/z): 323 (M+H-Boc)

TR (min): 1,83

Ejemplo de referencia 82

15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

[Fórmula 102]



20 (1-oxo-1-(piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

EM (IEN m/z): 151 (M+H-Boc)

TR (min): 1,31

25 ((2S)-1-((terc-butilsulfinil)imino)-1-(piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 354 (M+H)

TR (min): 1,49

30 ((1S,2S)-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamida)-1-(piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 356 (M+H)

TR (min): 1,13

35 ((1S,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ^1H (CDCl₃) δ : 8,60 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,3, 7,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33-7,28 (2H, m), 5,49 (1H, s), 5,41-5,35 (1H, m), 4,29-4,19 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz).

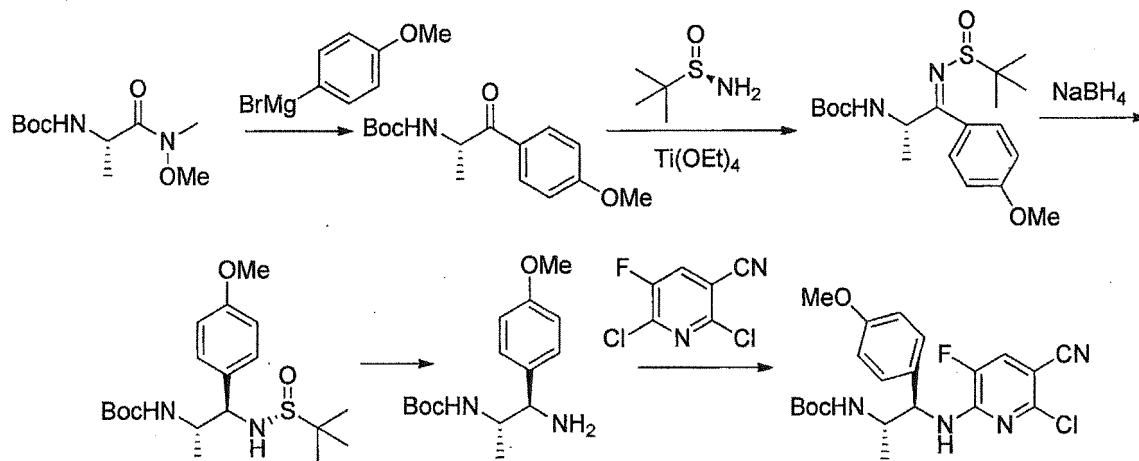
EM (IEN m/z): 406 (M+H)

40 TR (min): 1,53

Ejemplo de referencia 83

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

5 [Fórmula 103]



(1-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 180 (M+H-Boc)
TR (min): 1,48

((2S)-1-((terc-butilsulfinil)imino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

15 EM (IEN m/z): 283 (M+H-Boc)
TR (min): 1,65

((1R,2S)-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamida)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 EM (IEN m/z): 385 (M+H)
TR (min): 1,50

((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

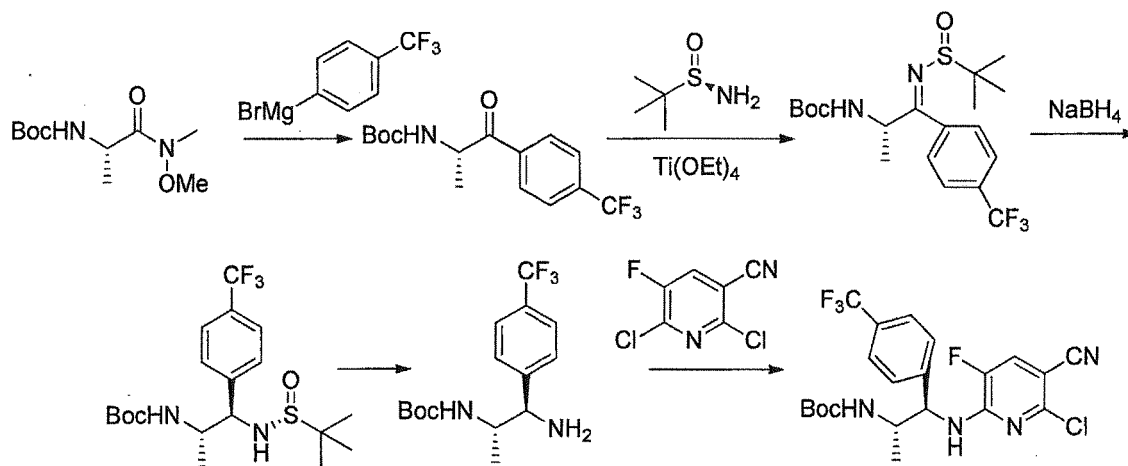
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,89 (1H, s), 7,17 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,88 (2H, t, J = 8,4 Hz), 4,98 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,34-4,20 (2H, m), 3,80 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,10 (3H, d, J = 6,6 Hz).
EM (IEN m/z): 433 (M+H)
TR (min): 1,81

30

Ejemplo de referencia 84

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

5 [Fórmula 104]



((1R,2S)-1-((R)-1,1-dimetileilsulfinamida)-1-(4-(trifluorometil)fenil) propan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 323 (M+H-Boc)
TR (min): 1,71

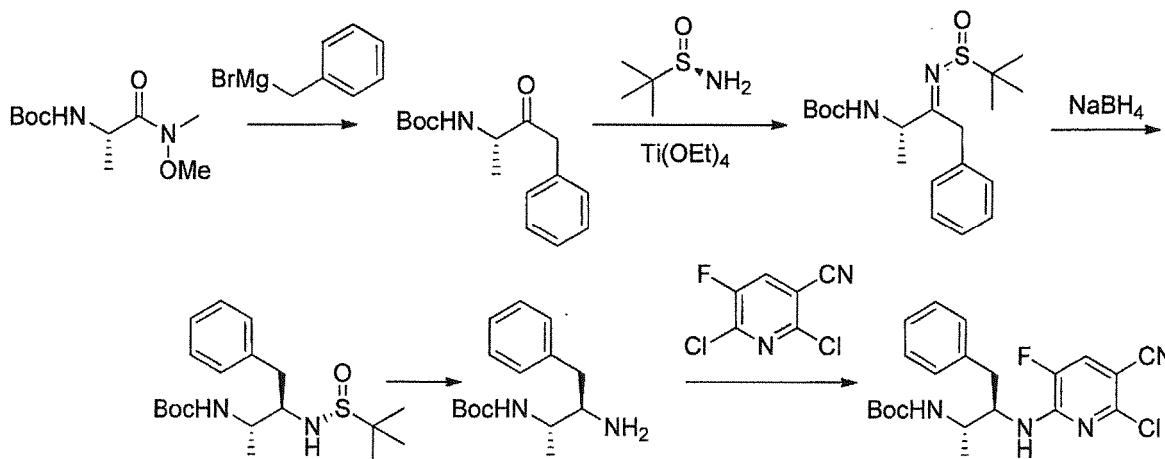
((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,21 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,04 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,38-4,26 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz).
EM (IEN m/z): 373 (M+H)
TR (min): 1,91

20 Ejemplo de referencia 85

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

[Fórmula 105]



25

(3-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

30 EM (IEN m/z): 164 (M+H-Boc)
TR (min): 1,48

((2S,3R)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamida)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 269 (M+H-Boc)

TR (min): 1,63

5

((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,25-7,15 (5H, m), 6,13 (1H, s), 4,69 (1H, s), 4,56-4,50 (1H, m), 4,00-3,90 (1H, m), 2,99 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,18 (3H, d, J = 6,6 Hz).

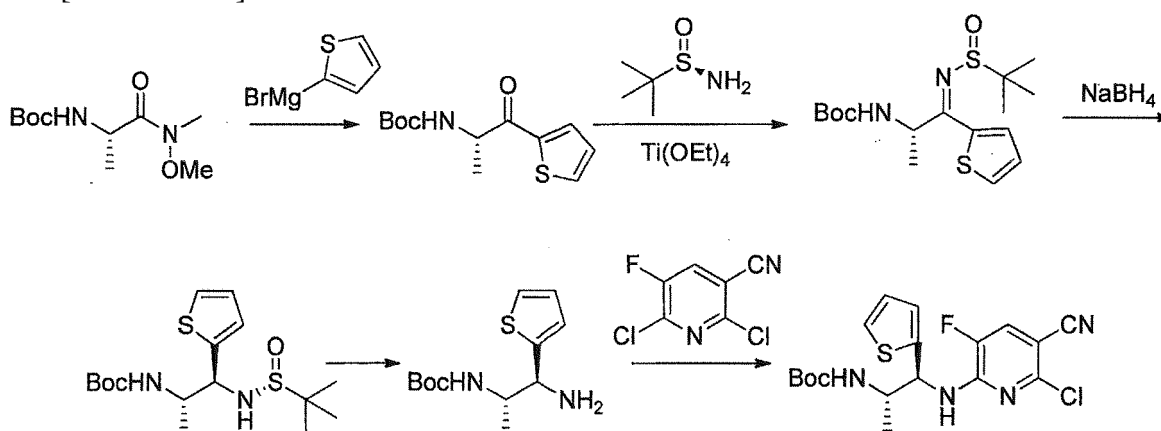
10 EM (IEN m/z): 319 (M+H-Boc)

TR (min): 1,79

Ejemplo de referencia 86

15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

[Fórmula 106]



20 (1-oxo-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

EM (IEN m/z): 156 (M+H-Boc)

TR (min): 1,36

25 ((2S)-1-((terc-butilsulfinil)imino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 381 (M+Na)

TR (min): 1,69

30 ((1S,2S)-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamida)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 261 (M+H-Boc)

TR (min): 1,52

35 ((1S,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,87 (1H, s), 7,28-7,24 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 5,3, 3,0 Hz), 5,37 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,52 (1H, s), 4,33-4,24 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,18 (3H, d, J = 6,6 Hz)

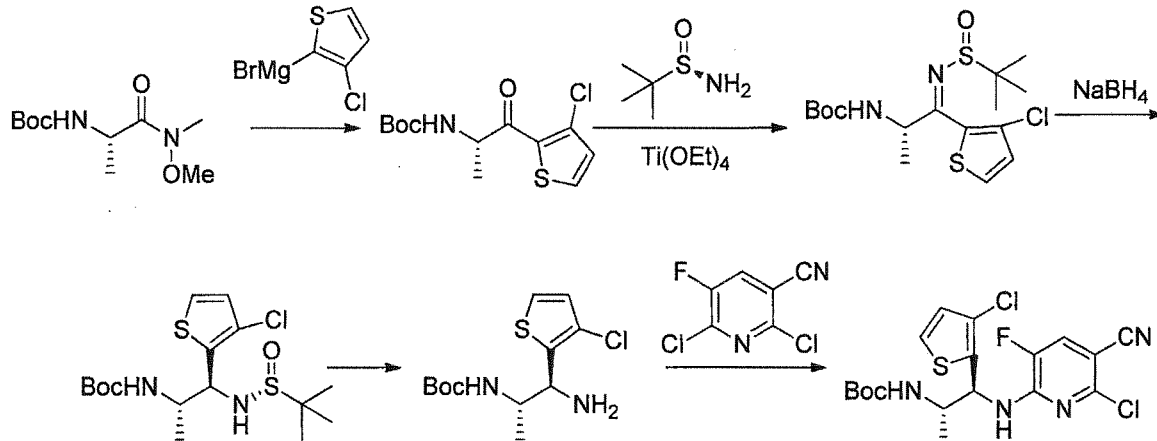
EM (IEN m/z): 409 (M-H)

40 TR (min): 1,78

Ejemplo de referencia 87

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

5 [Fórmula 107]



(1-(3-clorotiofen-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 190 (M+H-Boc)
TR (min): 1,59

((2S)-1-((terc-butilsulfinil)imino)-1-(3-clorotiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

15 EM (IEN m/z): 293 (M+ H-Boc)
TR (min): 1,94

((1S,2S)-1-(3-clorotiofen-2-il)-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamida) propan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 EM (IEN m/z): 295 (M+H-Boc)
TR (min): 1,59

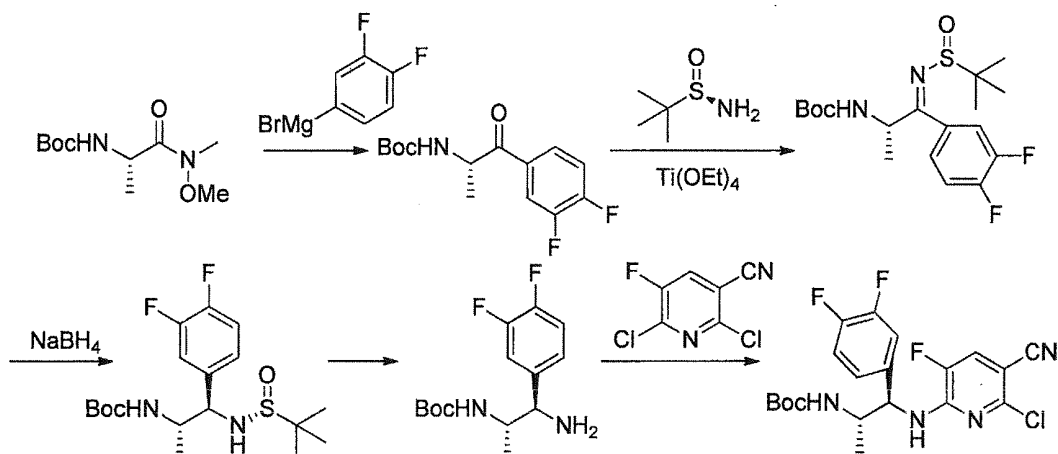
((1S,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3-clorotioph en-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

25 EM (IEN m/z): 433 (M-H)
TR (min): 1,92

Ejemplo de referencia 88

30 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

[Fórmula 108]



((1R,2S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamida)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 291 (M+H-Boc)

TR (min): 1,58

5

((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (1H, s), 6,80-6,72 (3H, m), 4,93 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,32-4,21 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,16 (3H, d, J = 6,6 Hz).

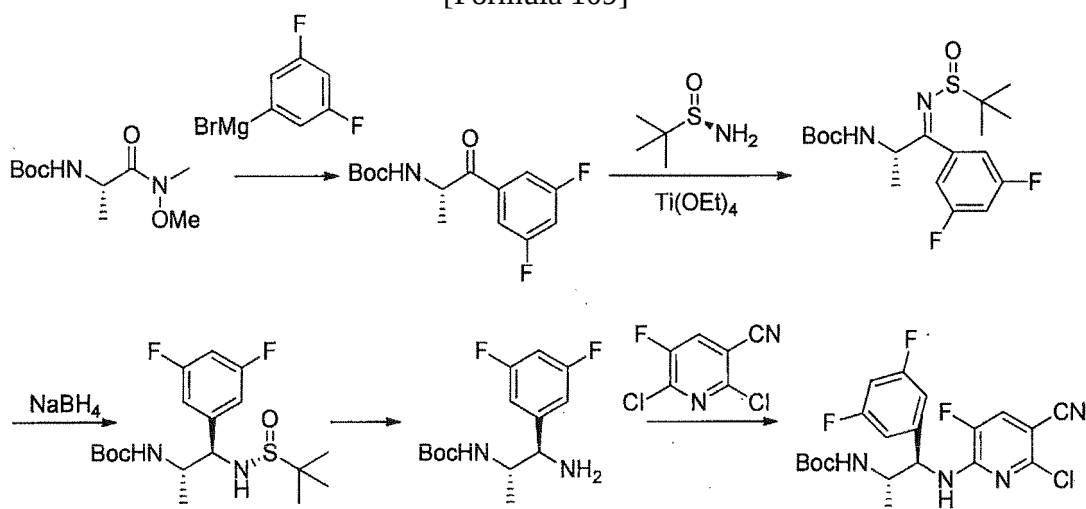
10 EM (IEN m/z): 341 (M+H-Boc)

TR (min): 1,83

Ejemplo de referencia 89

15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

[Fórmula 109]



20 ((1R,2S)-1-(3,5-difluorofenil)-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamida)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 291 (M+H-Boc)

TR (min): 1,59

25 ((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,20 (1H, s), 6,82-6,71 (3H, m), 4,95 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,32-4,18 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz).

EM (IEN m/z): 341 (M+H-Boc)

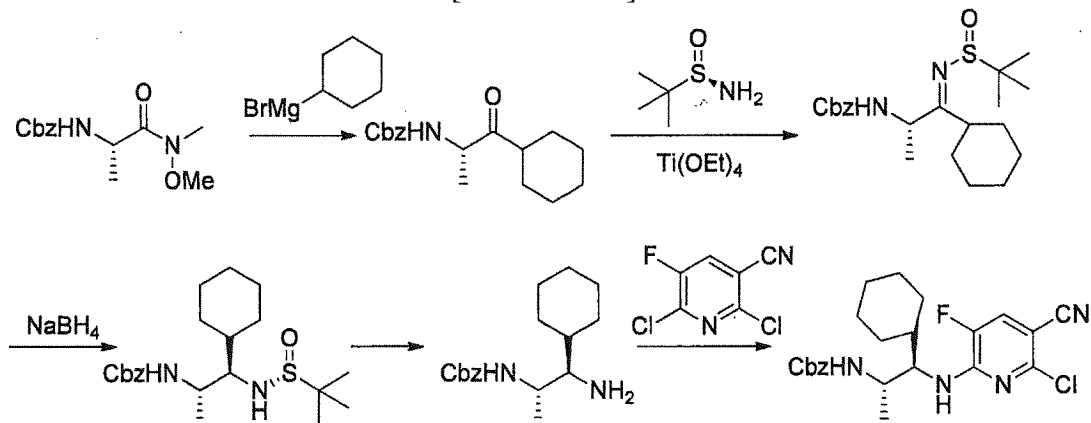
30 TR (min): 1,83

Ejemplo de referencia 90

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 79.

5

[Fórmula 110]



(1-ciclohexil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-bencilo

10 EM (IEN m/z): 290 (M+H)
TR (min): 1,82

((1R,2S)-1-amino-1-ciclohexilpropan-2-il)carbamato de bencilo

15 EM (IEN m/z): 291 (M+ H-Boc)
TR (min): 1,00

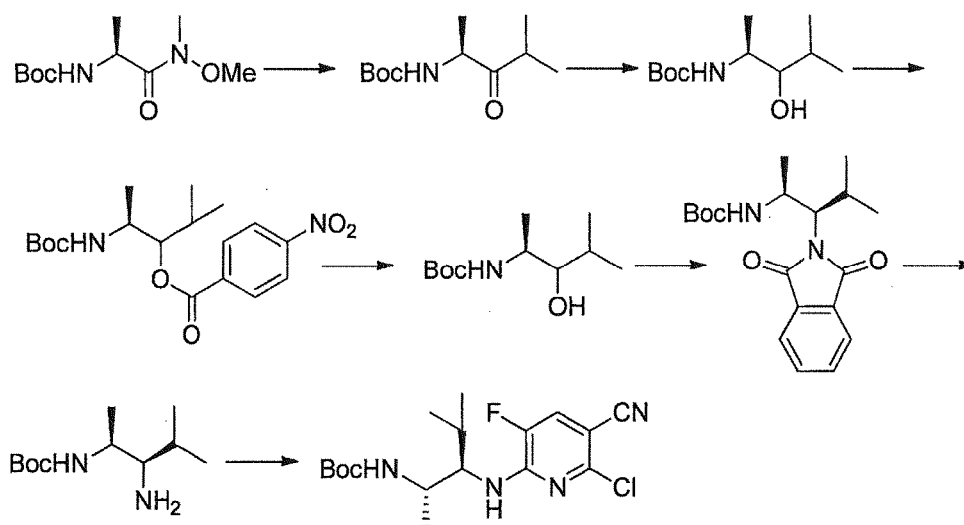
((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclohexilpropan-2-il)carbamato de bencilo

20 EM (IEN m/z): 445 (M-H)
TR (min): 1,91

Ejemplo de referencia 91

25

[Fórmula 111]



1ª etapa

30 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 79.

(4-metil-3-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

2ª etapa

Se añadió borohidruro sódico (3,4 g) a una solución al MeOH/isopropanol (20 ml/20 ml) que contenía (4-metil-3-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (16 g) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y una materia oleosa de color amarillo de ((2S)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (11,5 g) se obtuvo de esta manera. EM (IEN m/z): 218 (M+H)
TR (min): 1,22

3ª etapa

Se añadieron ácido p-nitrobenzoico (10,6 g), trifenilfosfina (20,8 g) y DIAD (42 ml) a una solución de THF (50 ml) que contenía ((2S)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (11,5 g) obtenido en la 2ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:0 a 5:1). Una materia oleosa de color amarillo de 4-nitrobenzoato de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentan-3-ilo (10 g) se obtuvo de esta manera.
EM (IEN m/z): 367 (M+H)
TR (min): 1,87

4ª etapa

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (30 ml) a una solución de MeOH (10 ml) que contenía 4-nitrobenzoato de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentan-3-ilo (10 g) obtenido en la 3ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una materia oleosa de color amarillo de ((2S)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (5,3 g) se obtuvo de esta manera.
EM (IEN m/z): 218 (M+H)
TR (min): 1,22

5ª etapa

Se añadieron ftalimida (4,3 g), trifenilfosfina (9,6 g) y DIAD (19,2 ml) a una solución de THF (40 ml) que contenía ((2S)-3-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (5,3 g) obtenido en la 4ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:0 a 5:1). Una materia oleosa de color amarillo de ((2S,3R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (3 g) se obtuvo de esta manera.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,89-7,81 (2H, m), 7,75-7,71 (2H, m), 4,44-4,24 (2H, m), 2,77-2,58 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,12 (6H, dd, J = 24,1, 6,6 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,6 Hz).
EM (IEN m/z): 347 (M+H)
TR (min): 1,73

6ª etapa

Una solución de etanol (10 ml) que contenía ((2S,3R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (3 g) obtenido en la 5ª etapa y monohidrato de hidrazina (12,9 ml) se agitó de 80 °C a 90 °C durante 48 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se retiró un precipitado insoluble. La materia oleosa obtenida se usó en la etapa posterior.

((2S,3R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 217 (M+H)
TR (min): 0,75

7ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 6ª etapa en el Ejemplo de referencia 79.

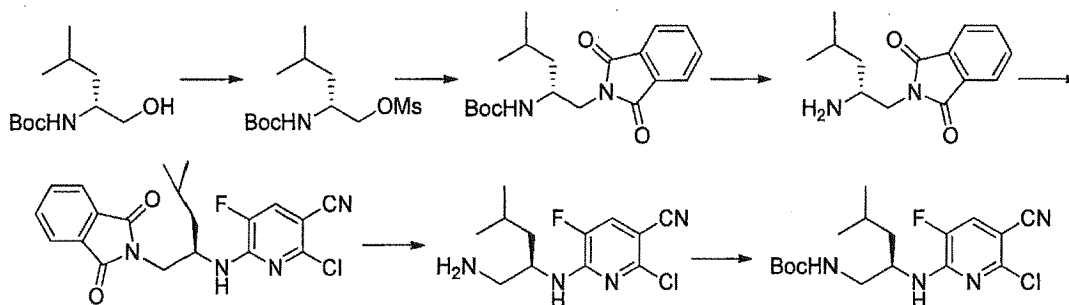
((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,32 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,27-3,91 (2H, m),

1,95-1,77 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,19-0,88 (9H, m).
 EM (IEN m/z): 371 (M+H)
 TR (min): 1,71

5 Ejemplo de referencia 92

[Fórmula 112]



10 1ª etapa

Se añadieron trietilamina (59 ml) y metanosulfonilcloruro (25 ml) a una solución de THF (200 ml) que contenía (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo (46,2 g) en un baño de hielo, seguido de agitación durante 0,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color blanco de metanosulfonato de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentilo (60 g) se obtuvo de esta manera.

20 2ª etapa

Se añadió ftalimida potásica (47 g) a una solución de DMF (100 ml) que contenía metanosulfonato de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentilo (60 g) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a 70 °C durante 2 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1500 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se obtuvo de esta manera (1-(1,3-dioxindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo.

EM (IEN m/z): 347 (M+H)
 TR (min): 1,65

30 3ª etapa

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (100 ml) a una solución de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (80 ml/40 ml) que contenía (1-(1,3-dioxindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo obtenido en la 2ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y un sólido de color amarillo de clorhidrato de (R)-2-(2-amino-4-metilpentil)isoindolin-1,3-diona (21 g) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 247 (M+H)
 TR (min): 0,75

40 4ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 7ª etapa en el Ejemplo de referencia 91.

(R)-2-cloro-6-((1-(1,3-dioxindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 401 (M+H)
 TR (min): 1,73

50 5ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 6ª etapa en el Ejemplo de referencia 91.

(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 271 (M+H)
 TR (min): 0,96 6ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 38.

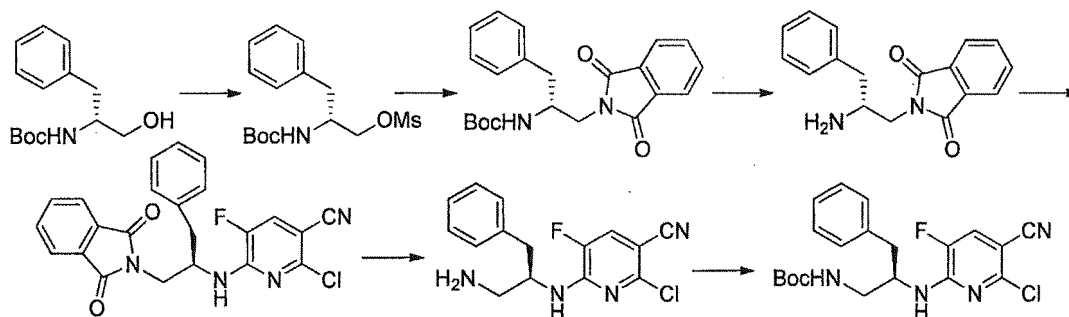
(2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentil)carbamato

- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,27 (d, 1H, J = 9,3Hz), 5,74 (d, 1H, J = 5,9Hz), 4,79 (a, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 3,42-3,22 (m, 2H), 1,72-1,30 (m, 12H), 1,00-0,92 (m, 6H)
EM (IEN m/z): 371 (M+H)
TR (min): 1,81

10 **Ejemplo de referencia 93**

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

[Fórmula 113]



(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo

EM (IEN m/z): 281 (M+H-Boc)

TR (min): 1,64

(R)-2-(2-amino-3-fenilo propil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 281 (M+H)

TR (min): 0,85

(R)-2-cloro-6-((1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 435 (M+H)

TR (min): 1,70

(R)-6-((1-amino-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 305 (M+H)

TR (min): 0,99

(2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,37-7,18 (6H, m), 6,55 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,83-4,70 (1H, m), 4,41-4,26 (1H, m), 3,43-3,21 (2H, m), 3,10 (1H, dd, J = 13,5, 5,0 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 13,7, 8,8 Hz), 1,42 (9H, s).

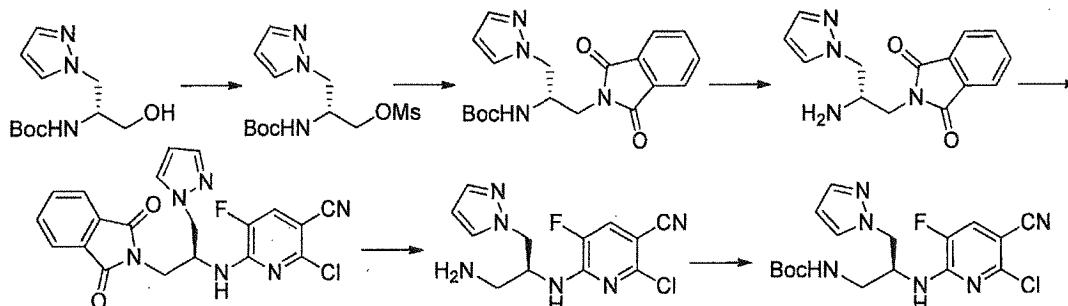
EM (IEN m/z): 405 (M+H)

TR (min): 1,78

Ejemplo de referencia 94

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

5 [Fórmula 114]



(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-(pirazol-1-il)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 371 (M+H)
TR (min): 1,34

(S)-2-(2-amino-3-(pirazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona

15 EM (IEN m/z): 271 (M+H)
TR (min): 0,57

(S)-2-cloro-6-((1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-(pirazol-1-il)propan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo

20 EM (IEN m/z): 425 (M+H)
TR (min): 1,38

(S)-6-((1-amino-3-(pirazol-1-il)propan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

25 EM (IEN m/z): 295 (M+H)
TR (min): 0,75

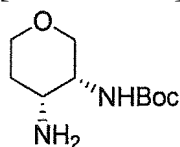
(2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-(pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo

30 EM (IEN m/z): 395 (M+H)
TR (min): 1,42

Ejemplo de referencia 95

35 El siguiente compuesto se sintetizó con referencia al documento WO2010/097248.

[Fórmula 115]

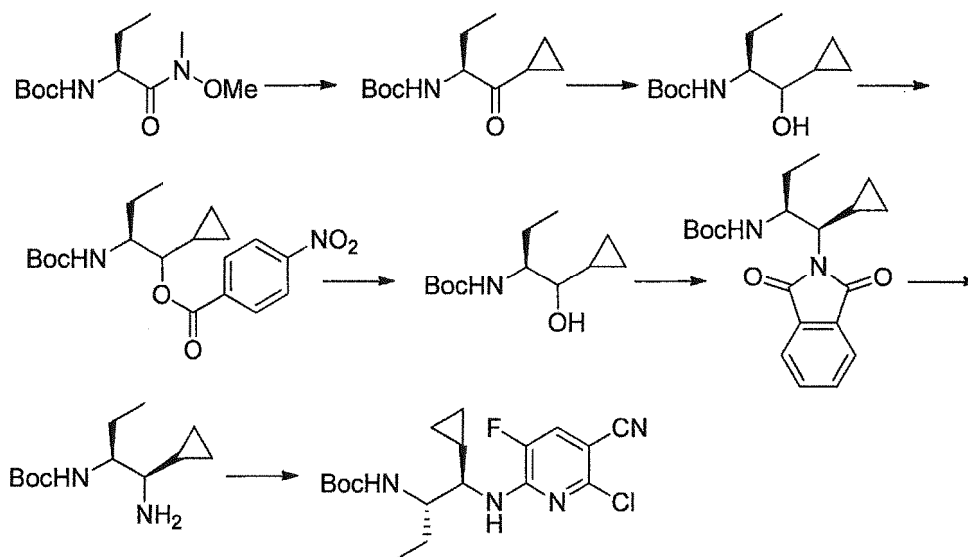


40 ((3R,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo

Ejemplo de referencia 96

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

5 [Fórmula 116]



4-nitrobenzoato de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-ciclopropil-butilo

10 EM (IEN m/z): 379 (M+H)
TR (min): 1,80

((1R,2S)-1-ciclopropil-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de terc-butilo

15 EM (IEN m/z): 359 (M+H)
TR (min): 1,69

((1R,2S)-1-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 EM (IEN m/z): 229 (M+H)
TR (min): 0,79

((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo

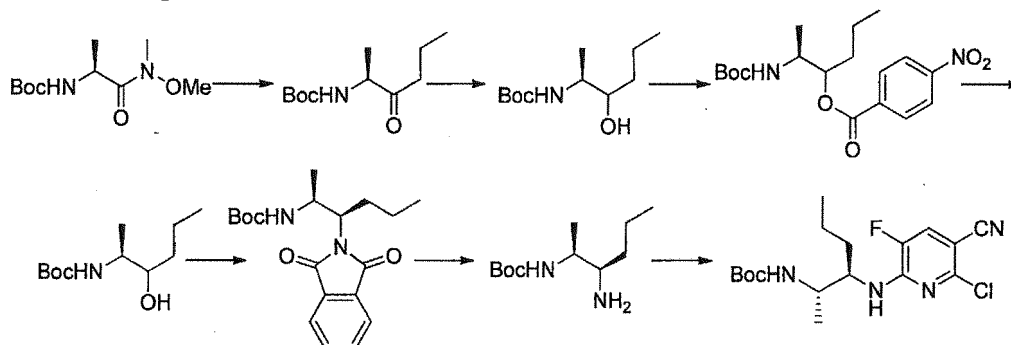
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,32 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,22 (1H, a), 4,60 (1H, a), 3,84-3,62 (2H, m), 1,79-1,57 (2H, m), 1,48 (9H, t, J = 9,2 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,95-0,83 (1H, m), 0,70-0,35 (4H, m)
EM (IEN m/z): 383 (M+H).
TR (min): 1,79

30

Ejemplo de referencia 97

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

5 [Fórmula 117]



(3-oxohexan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 216 (M+H)
TR (min): 1,37

((2S)-3-hidroxihexan-2-il)carbamato

15 EM (IEN m/z): 218 (M+H)
TR (min): 1,27

4-nitrobenzoato de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)hexan-3-ilo

20 EM (IEN m/z): 367 (M+H)
TR (min): 1,86

((2S)-3-hidroxihexan-2-il)carbamato de terc-butilo

25 EM (IEN m/z): 218 (M+H)
TR (min): 1,27

((2S,3R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,88-7,79 (m, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 4,62-4,42 (m, 1H), 4,33-4,00 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H), 1,11 (d, 3H, J = 6,6Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz) EM (IEN m/z): 347 (M+H)
TR (min): 1,70

35 ((2S,3R)-3-aminohexan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 217 (M+H)
TR (min): 0,79

40 7ª etapa

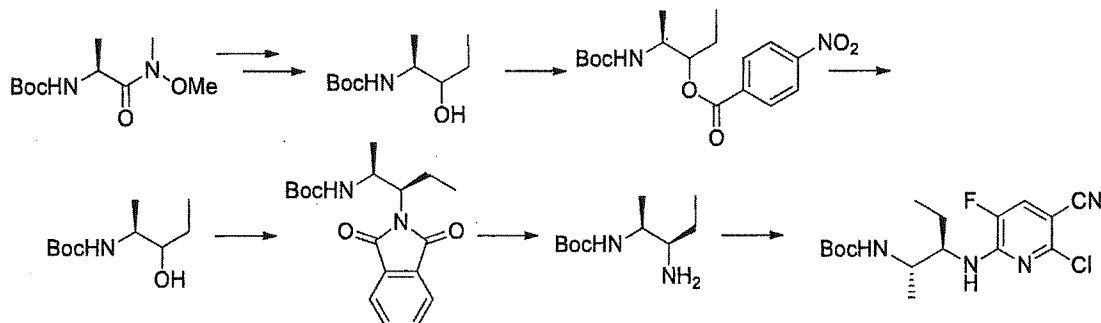
((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo

45 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,29 (d, 1H, J = 9,3Hz), 5,76 (d, 1H, J = 7,3Hz), 4,67 (d, 1H, J = 6,6Hz), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 1,70-1,29 (m, 13H), 1,17 (d, 3H, J = 6,6Hz), 0,94 (t, 3H, J = 7,3Hz)
EM (IEN m/z): 371 (M+H)
TR (min): 1,78

Ejemplo de referencia 98

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

5 [Fórmula 118]



((2S)-3-hidroxipentan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 204 (M+H)
TR (min): 1,12

4-nitrobenzoato de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pentan-3-ilo

15 EM (IEN m/z): 353 (M+H)
TR (min): 1,75

((2S)-3-hidroxipentan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 EM (IEN m/z): 204 (M+H)
TR (min): 1,13

((2S,3R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo

25 RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,84 (dd, 2H, J = 3,3, 5,4Hz), 7,72 (dd, 2H, J = 3,3, 5,4Hz), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,11 (d, 3H, J = 6,6Hz), 0,86 (d, 3H, J = 7,3Hz)
EM (IEN m/z): 333 (M+H)
TR (min): 1,56

30 ((2S,3R)-3-aminopentan-2-il)carbamato de terc-butilo
EM (IEN m/z): 203 (M+H)
TR (min): 0,69

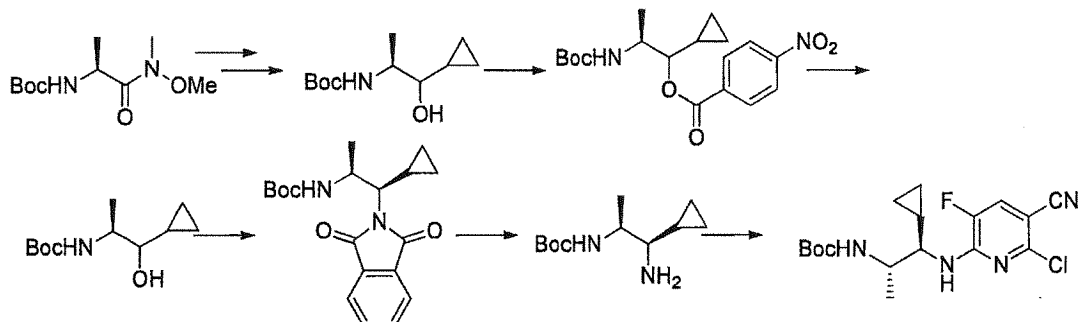
35 ((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo
RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,29 (d, 1H, J = 9,9Hz), 5,76 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 6,6Hz), 4,26-4,14 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 10H), 1,17 (d, 3H, J = 7,2Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,7Hz)

40 EM (IEN m/z): 357 (M+H)
TR (min): 1,67

Ejemplo de referencia 99

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

5 [Fórmula 119]



((2S)-1-ciclopropil-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 216 (M+H)
TR (min): 1,14

(2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-ciclopropilpropil-4-nitrobenzoato

15 EM (IEN m/z): 365 (M+H)
TR (min): 1,76

((2S)-1-ciclopropil-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 EM (IEN m/z): 216 (M+H)
TR (min): 1,14

((1R,2S)-1-ciclopropil-1-(1,3-dioxindolin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,87-7,68 (m, 4H), 4,62 (a, 1H), 4,45-4,28 (m, 1H), 3,31 (dd, 1H, J = 10,7, 6,8Hz), 2,25-1,75 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (t, 3H, J = 6,9Hz), 0,85-0,72 (m, 1H), 0,52-0,38 (m, 2H), 0,16-0,04 (m, 1H)
EM (IEN m/z): 345 (M+H)
TR (min): 1,60

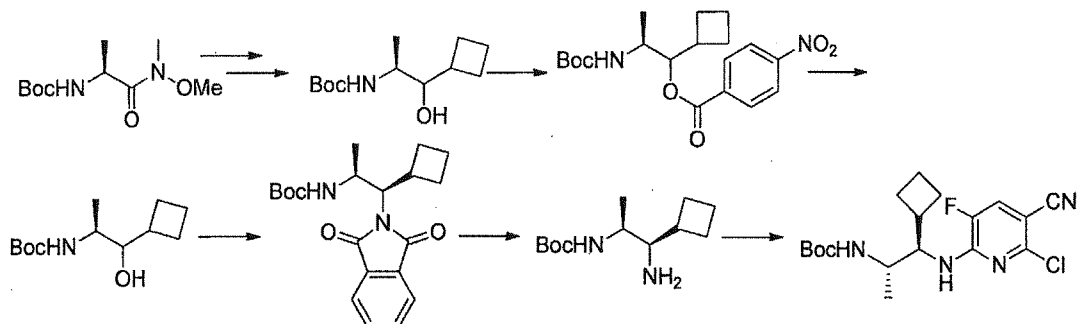
30 ((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpro pan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,32-7,28 (m, 1H), 6,20 (a, 1H), 4,90-4,74 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,68-3,50 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (t, 3H, J = 3,3Hz), 0,98-0,85 (m, 1H), 0,73-0,40 (m, 4H)
EM (IEN m/z): 369 (M+H)
35 TR (min): 1,72

Ejemplo de referencia 100

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

5 [Fórmula 120]



4-nitrobenzoato de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-ciclobutilpropilo

10 EM (IEN m/z): 379 (M+H)
TR (min): 1,91

((1R,2S)-1-ciclobutil-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

15 EM (IEN m/z): 359 (M+H)
TR (min): 1,71

((1R,2S)-1-amino-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 EM (IEN m/z): 229 (M+H)
TR (min): 0,85

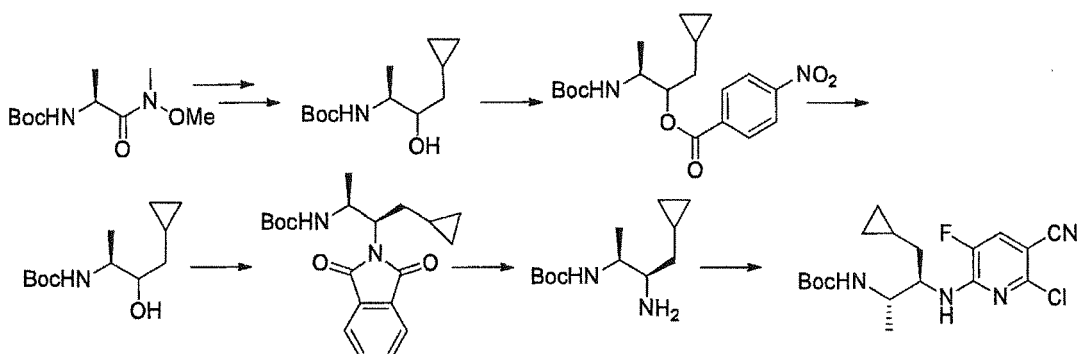
((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo

25 EM (IEN m/z): 384 (M+H)
TR (min): 1,83

Ejemplo de referencia 101

30 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

[Fórmula 121]



35 ((2S)-4-ciclopropil-3-hidroxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 230 (M+H)
TR (min): 1,32

40 4-nitrobenzoato de (3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-ciclopropilbutan-2-ilo

EM (IEN m/z): 379 (M+H)

TR (min): 1,89

((2S)-4-ciclopropil-3-hidroxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

5 EM (IEN m/z): 230 (M+H)
TR (min): 1,32

((2S,3R)-4-ciclopropil-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de terc-butilo

10

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,87-7,69 (m, 4H), 5,81-5,66 (m, 1H), 5,00-4,82 (m, 2H), 4,58-4,46 (a, 1H),

4,33-4,06 (m, 2H), 2,55-1,80 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,11 (d, 3H, J = 6,6Hz)

15 EM (IEN m/z): 359 (M+H)
TR (min): 1,70

((2S,3R)-3-amino-4-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 EM (IEN m/z): 229 (M+H)
TR (min): 0,89

((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo

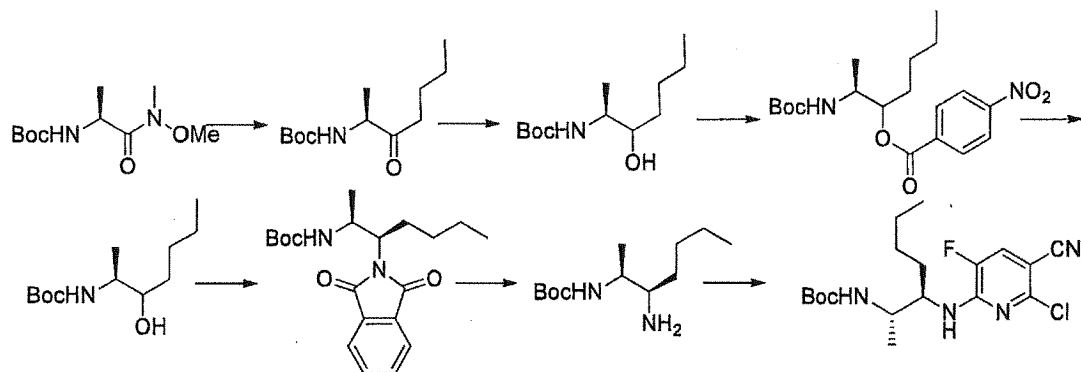
25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,29 (d, 1H, J = 9,9Hz), 5,94-5,74 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 2H), 4,62 (a, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (d, 3H, J = 7,3Hz)
EM (IEN m/z): 383 (M+H)
TR (min): 1,77

30

Ejemplo de referencia 102

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

35 [Fórmula 122]



(3-oxoheptan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

40 EM (IEN m/z): 230 (M+H)
TR (min): 1,53

((2S)-3-hidroxiheptan-2-il)carbamato de terc-butilo

45 EM (IEN m/z): 232 (M+H)
TR (min): 1,40

4-nitrobenzoato de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)heptan-3-ilo

50 EM (IEN m/z): 381 (M+H)
TR (min): 1,96

((2S)-3-hidroxiheptan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 232 (M+H)

TR (min): 1,43

5

((2S,3R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,87-7,79 (m, 2H), 7,76-7,68 (m, 2H), 4,53 (a, 1H), 4,32-3,99 (m, 2H), 2,40-2,17 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,36-1,04 (m, 7H), 0,83 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

10 EM (IEN m/z): 361 (M+H)

TR (min): 1,81

((2S,3R)-3-aminoheptan-2-il)carbamato de terc-butilo

15 EM (IEN m/z): 231 (M+H)

TR (min): 0,89

((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,29 (d, 1H, J = 9,9Hz), 5,74 (d, 1H, J = 7,3Hz), 4,68 (d, 1H, J = 6,6Hz), 4,34-4,18 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 1H), 1,71-1,22 (m, 15H), 1,17 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 6,3Hz)

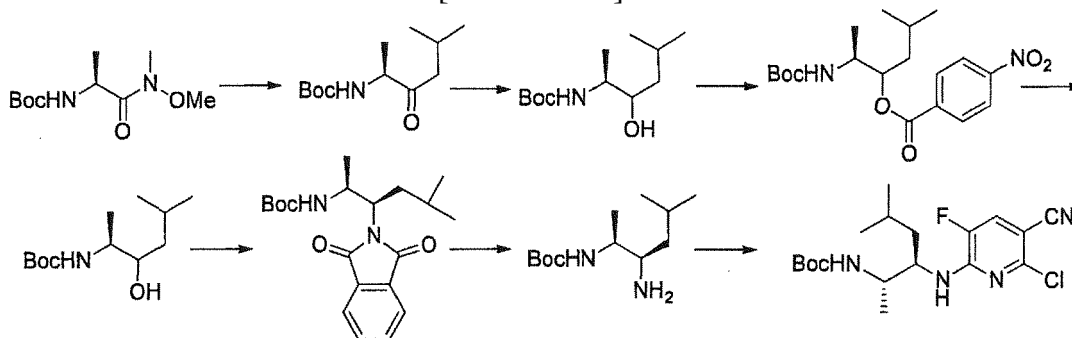
EM (IEN m/z): 385 (M+H)

TR (min): 1,87

25 Ejemplo de referencia 103

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

[Fórmula 123]



30

(5-metil-3-oxohexan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

EM (IEN m/z): 230 (M+H)

35 TR (min): 1,53

((2S)-3-hidroxi-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 232 (M+H)

40 TR (min): 1,42

4-nitrobenzoato de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metilhexan-3-ilo

EM (IEN m/z): 381 (M+H)

45 TR (min): 1,95

((2S)-3-hidroxi-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 232 (M+H)

50 TR (min): 1,42

((2S,3R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,86-7,77 (m, 2H), 7,75-7,66 (m, 2H), 4,55 (a, 1H), 4,32-4,12 (m, 2H), 2,48-2,30 (m,

1H), 1,51-1,36 (s, 10H), 1,32-1,22 (m, 1H), 1,11 (d, 3H, J = 6,6Hz), 0,92-0,84 (m, 6H)
 EM (IEN m/z): 361 (M+H)
 TR (min): 1,80

5 ((2S,3R)-3-amino-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 231 (M+H)
 TR (min): 0,89

10 ((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,29 (d, 1H, J = 9,9Hz), 5,69 (d, 1H, J = 7,9Hz), 4,67 (d, 1H, J = 6,6Hz), 4,46-4,28 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 1,70-1,32 (m, 12H), 1,16 (d, 3H, J = 6,6Hz), 0,94 (dd, 6H, J = 6,6, 2,0 Hz)
 EM (IEN m/z): 385 (M+H)

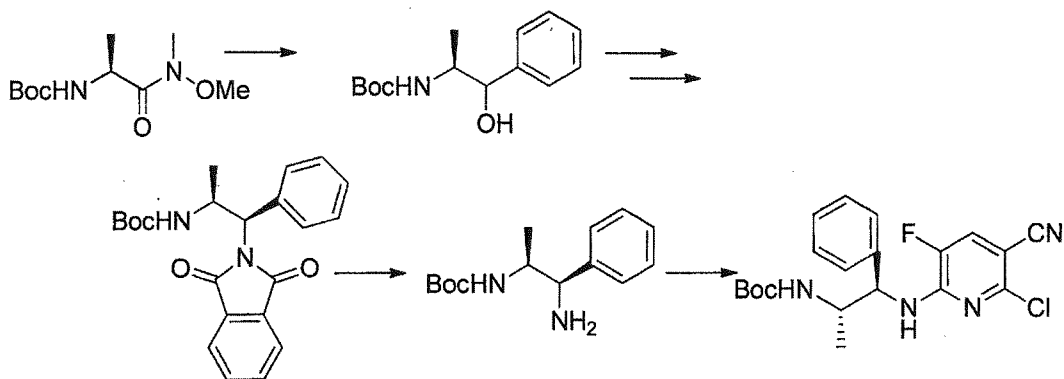
15 TR (min): 1,86

Ejemplo de referencia 104

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

20

[Fórmula 124]



((2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo

25

EM (IEN m/z): 252 (M+H)
 TR (min): 1,34

((1R,2S)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-fenilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo

30

EM (IEN m/z): 381 (M+H)
 TR (min): 1,67

((1R,2S)-1-amino-1-fenilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo

35

EM (IEN m/z): 251 TR (min): 0,86

((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-fenilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo

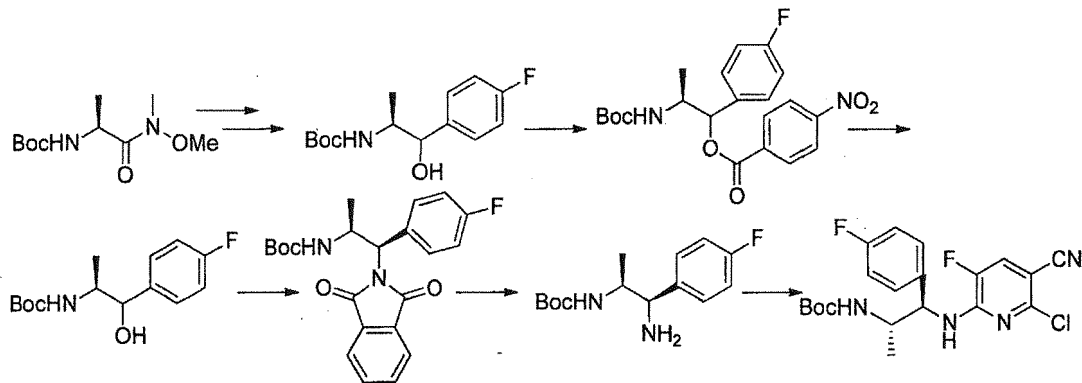
40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,95 (a, 1H), 7,42-7,19 (m, 6H), 5,04 (d, 1H, J = 6,3Hz), 4,37-4,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,13 (d, 3H, J = 6,3Hz)
 EM (IEN m/z): 405 (M+H)
 TR (min): 1,96

45

Ejemplo de referencia 105

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

5 [Fórmula 125]



((2S)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 270 (M+H)
TR (min): 1,57

(2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-(4-fluorofenil)propil-4-nitrobenzoato

15 EM (IEN m/z): 419 (M+H)
TR (min): 1,85

((2S)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 EM (IEN m/z): 270 (M+H)
TR (min): 1,57

((1R,2S)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

25 EM (IEN m/z): 399 (M+H)
TR (min): 1,74

((1R,2S)-1-amino-1-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

30 EM (IEN m/z): 269 (M+H)
TR (min): 0,89

((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

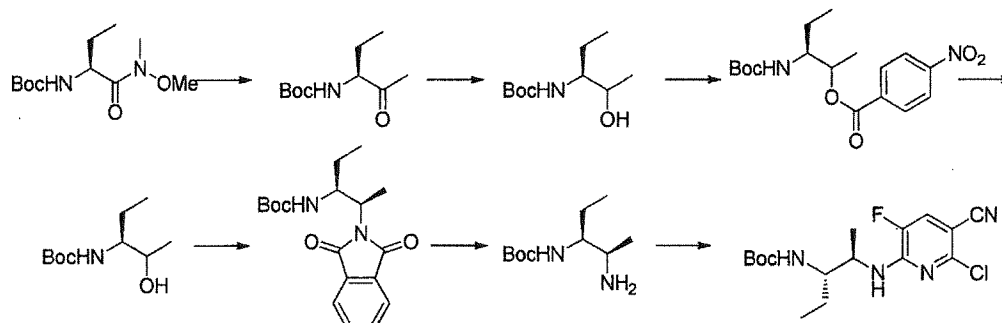
35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,07 (a, 1H), 7,25-7,16 (m, 3H), 7,09-6,98 (m, 2H), 4,99 (d, 1H, J = 5,9Hz), 4,36-4,16 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,12 (d, 3H, J = 6,6Hz)
EM (IEN m/z): 423 (M+H)
TR (min): 1,81

40

Ejemplo de referencia 106

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

5 [Fórmula 126]



(2-oxopentan-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 202 (M+H)
TR (min): 1,19

((3S)-2-hidroxipentan-3-il)carbamato de terc-butilo

15 EM (IEN m/z): 204 (M+H)
TR (min): 1,09

(3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pentan-2-il-4-nitrobenzoato

20 EM (IEN m/z): 353 (M+H)
TR (min): 1,75

((3S)-2-hidroxipentan-3-il)carbamato de terc-butilo

25 EM (IEN m/z): 204 (M+H)
TR (min): 1,09

((2R,3S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo

30 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,89-7,75 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 4,46 (d, 1H, J = 8,6Hz), 4,36-4,02 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37-1,22 (m, 5H), 0,92 (t, 3H, J = 7,2)
EM (IEN m/z): 333 (M+H)
TR (min): 1,58

35 ((2R,3S)-2-aminopentan-3-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 203 (M+H)
TR (min): 0,69

40 ((2R,3S)-2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo

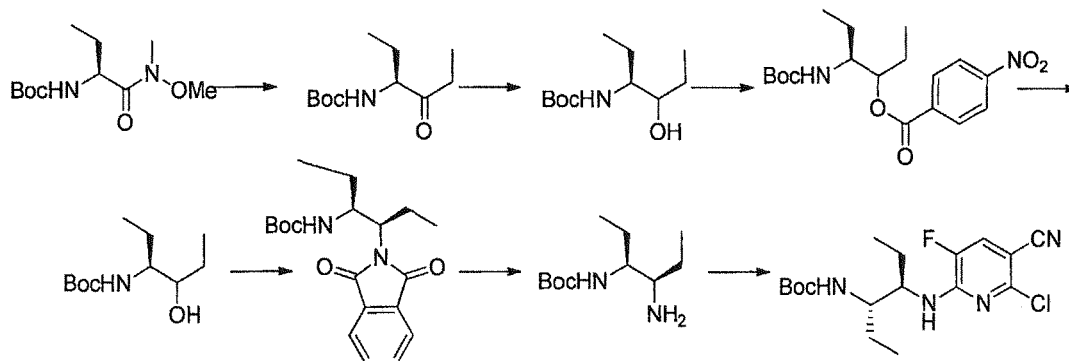
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 1H, J = 9,9Hz), 6,79 (d, 1H, J = 5,4Hz), 4,46 (d, 1H, J = 7,9Hz), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 1,71-1,30 (m, 11H), 1,17 (d, 3H, J = 6,6Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,6Hz)
EM (IEN m/z): 357 (M+H)

45 TR (min): 1,72

Ejemplo de referencia 107

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 91.

5 [Fórmula 127]



(4-oxohexan-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10 EM (IEN m/z): 216 (M+H)
TR (min): 1,36

((3S)-4-hidroxihexan-3-il)carbamato de terc-butilo

15 EM (IEN m/z): 218 (M+H)
TR (min): 1,26

(4S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)hexan-3-il-4-nitrobenzoato

20 EM (IEN m/z): 367 (M+H)
TR (min): 1,85

((3S)-4-hidroxihexan-3-il)carbamato de terc-butilo

25 EM (IEN m/z): 218 (M+H)
TR (min): 1,26

((3S,4R)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hexan-3-il)carbamato de terc-butilo

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,89-7,78 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 4,46 (d, 1H, J = 8,6Hz), 4,36-3,90 (m, 2H), 2,39-2,15 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 1H), 1,67-1,40 (m, 10H), 1,34-1,16 (m, 1H), 0,96-0,80 (m, 6H)
EM (IEN m/z): 347 (M+H)
TR (min): 1,68

35 ((3S,4R)-4-aminohexan-3-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 217 (M+H)
TR (min): 0,75

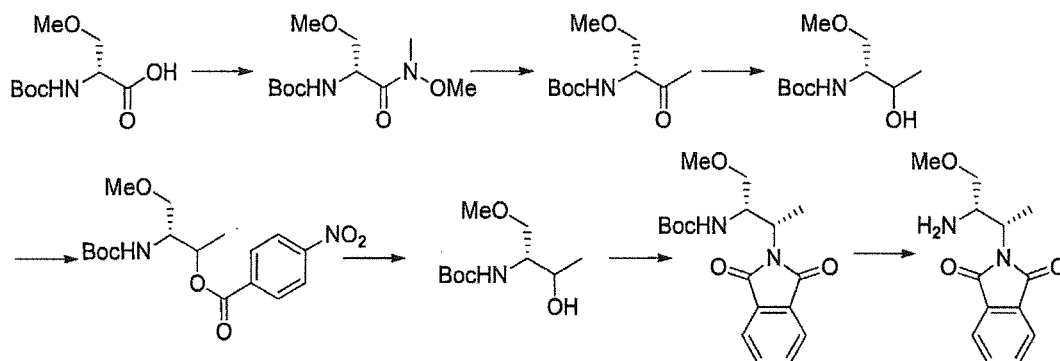
40 ((3S,4R)-4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-3-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,28 (d, 1H, J = 9,9Hz), 5,80 (d, 1H, J = 7,9Hz), 4,43 (d, 1H, J = 8,6Hz), 4,29-4,05 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 1,78-1,27 (m, 13H), 1,00 (t, 3H, J = 7,7Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,5Hz)
EM (IEN m/z): 371 (M+H)

45 TR (min): 1,77

Ejemplo de referencia 108

[Fórmula 128]



5

1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 79.

10 (3-metoxi-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo

EM (IEN m/z): 263 (M+H)

TR (min): 1,03

15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª a 5ª etapas en el Ejemplo de referencia 91.

2ª etapa

(1-metoxi-3-oxobutan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo

20

EM (IEN m/z): 218 (M+H)

TR (min): 1,07

3ª etapa

25

((2R)-3-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN, m/z): 220 (M+H)

TR (min): 0,92

30

4ª etapa

(3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metoxibutan-2-il-4-nitrobenzoato

35 EM (IEN m/z): 369 (M+H)

TR (min): 1,67

5ª etapa

40 ((2R)-3-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 220 (M+H)

TR (min): 0,92

45 6ª etapa

((2S,3S)-3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,85-7,78 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 2H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,54-4,34 (m, 2H), 3,44-3,26 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, J = 6,6Hz), 1,45 (s, 9H)

50

EM (IEN m/z): 349 (M+H)

TR (min): 1,50

7ª etapa

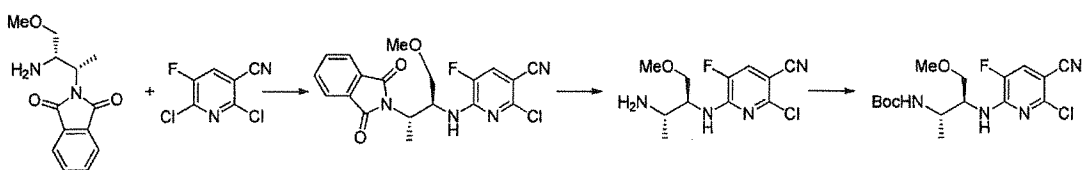
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa en el Ejemplo de referencia 47.

5 2-((2S,3S)-3-amino-4-metoxibutan-2-il)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 249 (M+H),
TR (min): 0,64

10 **Ejemplo de referencia 109**

[Fórmula 129]



15 1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 6ª etapa en el Ejemplo de referencia 79.

20 2-cloro-6-(((2S,3S)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 403 (M+H),
TR (min): 1,59

25 2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 6ª etapa en el Ejemplo de referencia 91.

30 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 273 (M+H),
TR (min): 0,72

35 3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa en el Ejemplo de referencia 38.

((2S,3S)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

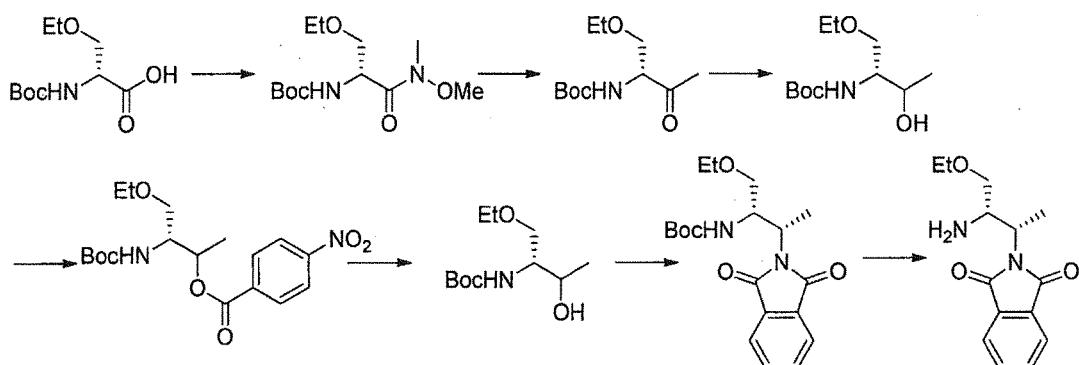
40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,31 (d, 1H, J = 9,6Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,6Hz), 5,17 (d, 1H, J = 8,9Hz), 4,36-4,19 (m, 1H), 4,12-3,94 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,24 (d, 3H, J = 7,2Hz) EM (IEN m/z): 373 (M+H)
TR (min): 1,60

45

Ejemplo de referencia 110

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 108.

5 [Fórmula 130]



1^a etapa

10 (3-etoxil-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,38 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,90-4,78 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,72-3,43 (4H, m), 3,23 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).
EM (IEN m/z): 117 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$)

15 TR (min): 1,17

2ª etapa

(1-etoxi3-oxobutan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo

20 RMN 1H (CDCl3) δ : 5,55-5,45 (1H, a), 4,37-4,28 (1H, m), 3,92-3,41 (4H, m), 2,21 (3H, s), 1,47 (9H, d, J = 7,3 Hz), 1,17 (3H, c, J = 7,3 Hz).
EM (IEN m/z): 132 (M+H-Boc)
TR (min): 1,22

25

3^a etapa

((2R)-3-hidroxi-1-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

30 EM (IEN, m/z): 234 (M+H)
TR (min): 1.07

4^a etapa

35 (3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-etoxibutan-2-il-4-nitrobenzoato

EM (IEN m/z): 383 (M+H)
TR (min): 1,71

40 5^a etapa

((2R)-3-hidroxi-1-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

45 EM (IEN m/z): 234 (M+H)
TR (min): 1,06

6^a etapa

((2S,3S)-3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,86-7,81 (2H, m), 7,73-7,67 (2H, m), 5,10-4,95 (1H, m), 4,54-4,35 (2H, m), 3,47-3,25 (4H, m), 1,46 (9H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,02 (3H, t, J = 6,9 Hz).

EM (IEN m/z): 363 (M+H)
TR (min): 1,63

7ª etapa

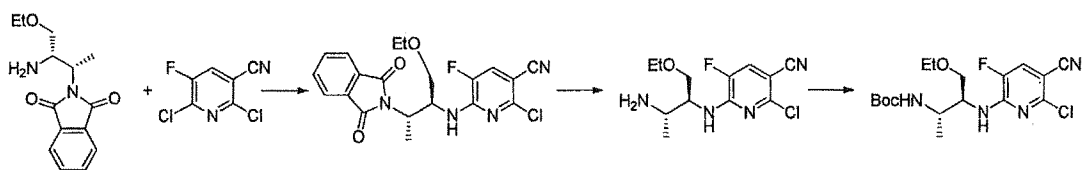
2-((2S,3S)-3-amino-4-etoxibutan-2-il)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 263 (M+H),
TR (min): 0,77

Ejemplo de referencia 111

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 109.

[Fórmula 131]



1ª etapa

2-Cloro-6-(((2S,3S)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1-etoxibutan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 417 (M+H)
TR (min): 1,41

2ª etapa

6-(((2S,3S)-3-amino-1-etoxibutan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 287 (M+H)
TR (min): 0,82

3ª etapa

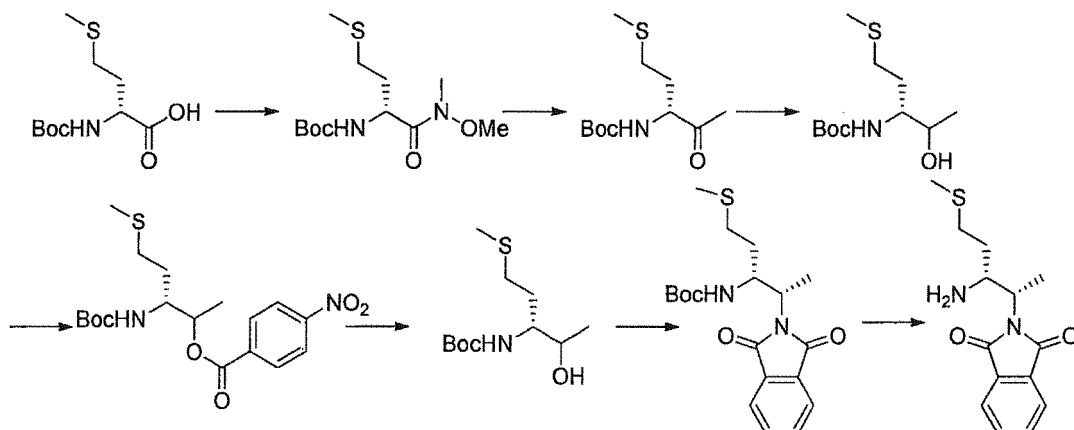
((2S,3S)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,31 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,14 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,33-4,19 (1H, dd, J = 7,9, 3,6 Hz), 4,11-3,93 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J = 9,9, 2,6 Hz), 3,62-3,43 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,31-1,19 (6H, m). EM (IEN m/z): 387 (M+H)
TR (min): 1,71

Ejemplo de referencia 112

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 108.

[Fórmula 132]



(1-(metoxi(metil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo

EM (IEN m/z): 293 (M+H)

TR (min): 1,24

4-nitrobenzoato de (3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(metiltio)pentan-2-ilo

EM (IEN m/z): 399 (M+H)

TR (min): 1,78

((3R,4S)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-(metiltio)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 379 (M+H)

TR (min): 1,60

2-((2S,3R)-3-amino-5-(metiltio)pentan-2-il)isoindolin-1,3-diona

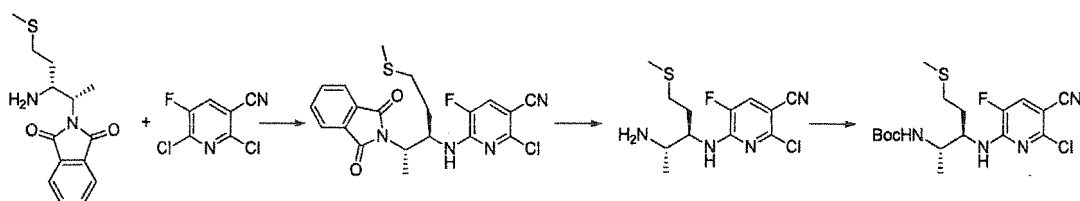
EM (IEN m/z): 279 (M+H)

TR (min): 0,75

Ejemplo de referencia 113

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 109.

[Fórmula 133]



1ª etapa

2-Cloro-6-(((3R,4S)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-(metiltio)pentan-3-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 433 (M+H)

TR (min): 1,67

2ª etapa

6-(((3R,4S)-4-amino-1-(metiltio)pentan-3-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

5 EM (IEN m/z): 303 (M+H)
TR (min): 0,85

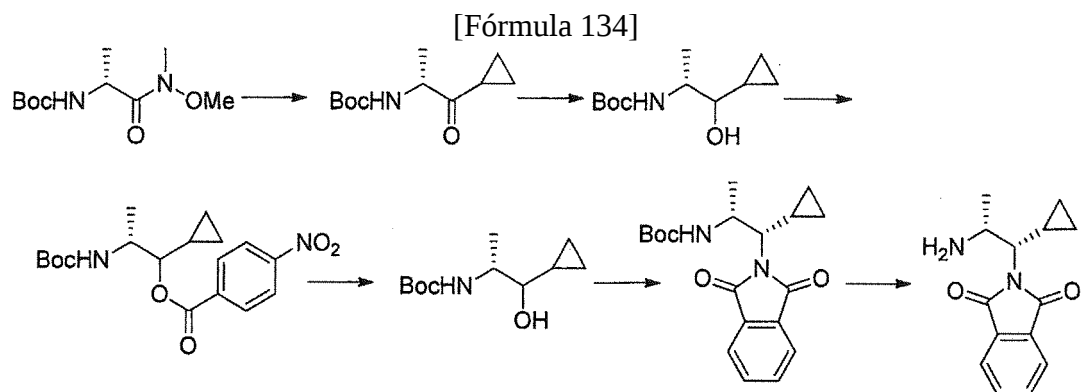
3ª etapa

10 ((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-(metiltio)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 403 (M+H)
TR (min): 1,70

15 **Ejemplo de referencia 114**

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 108.



(2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-ciclopropilpropil-4-nitrobenzoato

EM (IEN m/z): 365 (M+H)

25 TR (min): 1,78 ((1S,2R)-1-ciclopropil-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 399 (M+H)
TR (min): 1,73

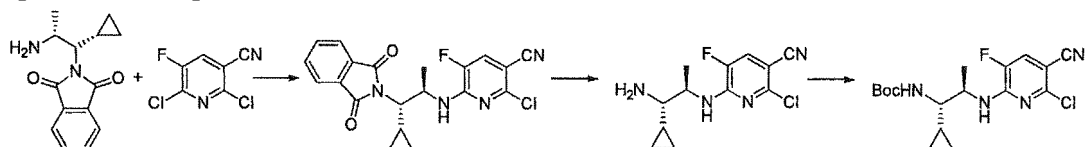
30 2-((1S,2R)-2-amino-1-ciclopropilpropil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 299 (M+H)
TR (min): 0,73

35 **Ejemplo de referencia 115**

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 109.

[Fórmula 135]



2-Cloro-6-(((1S,2R)-1-ciclopropil-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 400 (M+H)

45 TR (min): 1,74

6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 270 (M+H)
TR (min): 0,84

((1S,2R)-2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo

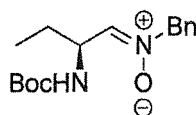
EM (IEN m/z): 370 (M+H)

TR (min): 1,75

Ejemplo de referencia 116

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania), 2004, vol. 337, n.º 12 pág. 654-667.

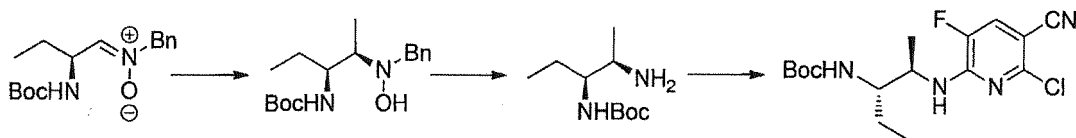
[Fórmula 136]



Óxido de (S,Z)-N-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)butilidino)-1-fenilmetanoamina

Ejemplo de referencia 117

[Fórmula 137]



1ª etapa

Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3 M de éter dietílico, 0,86 ml) a una solución de THF (5 ml) que contenía óxido de (S,Z)-N-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)butilidene)-1-fenilmetanoamina (250 mg) a -50 °C, seguido de agitación de -50 °C a -35 °C durante 2 horas. Además, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3 M de éter dietílico, 0,86 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación de -45 °C a -40 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 19:1 a 4:1). Se obtuvo de esta manera ((3S,4R)-4-(bencil(hidroxi)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo (39 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,39-7,18 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 4,43 (d, 1H, J = 10,2Hz), 4,11 (d, 1H, J = 13,9Hz), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,64 (d, 1H, J = 13,9Hz), 2,78-2,68 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,44-1,26 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 9H)

2ª etapa

Una solución de MeOH (20 ml) que contenía ((3S,4R)-4-(bencil(hidroxi)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo (39 mg) se sometió a una reacción de hidrogenación (45 °C; 10 MPa (100 bar); caudal: 1ml/min; Pd(OH)₂/C) al 20 % usando H-cube™. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una materia oleosa incolora de ((3S,4R)-4-aminopentan-3-il)carbamato de terc-butilo (27 mg) se obtuvo de esta manera.

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 7ª etapa en el Ejemplo de referencia 417.

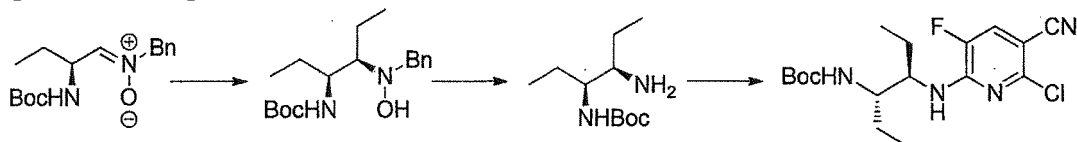
((2R,3S)-2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo

EM (IEN m/z): 357 (M+H), 355 (M-H)

Ejemplo de referencia 118

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 117.

5 [Fórmula 138]



((3S,4R)-4-(bencilo (hidroxi)amino)hexan-3-il)carbamato de terc-butilo

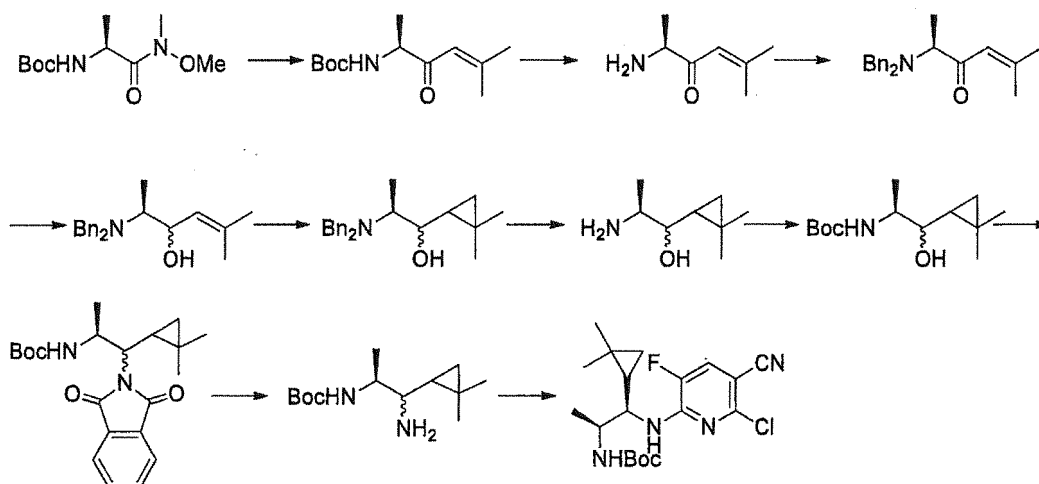
10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,40-7,20 (m, 5H), 5,88 (s, 1H), 4,62 (d, 1H, J = 9,6Hz), 4,07 (d, 1H, J = 13,9Hz), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,73 (d, 1H, J = 13,9Hz), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,69-1,32 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,05 (t, 3H, J = 7,6Hz), 0,98 (t, 3H, J = 7,3Hz)

((3S,4R)-4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino) hexan-3-il)carbamato de terc-butilo

15 EM (IEN m/z): 371 (M+H), 369 (M-H)

Ejemplo de referencia 119

20 [Fórmula 139]



1ª, 2ª y 3ª etapas

25 Se añadió (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (10 g) a bromuro de (2-metil-1-propen-1-il)magnesio (0,5 M en THF) (258,3 ml), seguido de agitación a 50 °C durante 40 minutos. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se siguió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió TFA (20

30 ml) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron DMF (30 ml), carbonato potásico (13,8 g) y bromuro de bencilo (10,7 ml) al residuo obtenido, seguido de agitación a 70 °C durante 50 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:0,2). Un líquido de color amarillo de (S)-2-(dibencilamino)-5-metil-4-hexen-3-ona (4,46 g) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 308 (M+H)

TR (min): 1,56

40 4ª etapa

Se añadieron una solución de metanol (10 ml) que contenía borohidruro sódico (1,5 g) y (S)-2-(dibencilamino)-5-metil-4-hexen-3-ona (4,2 g) obtenida en la 3ª etapa a una solución de MeOH (30 ml) que contenía cloruro de cerio

(10 g), seguido de agitación durante 7 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:0,2). Un líquido de color amarillo de (2S)-2-(dibencilamino)-5-metil-4-hexen-3-ol (3,5 g) se obtuvo de esta manera. EM (IEN m/z): 310 (M+H)
TR (min): 1,06

5ª etapa

Se añadieron una solución de CH_2Cl_2 (5 ml) que contenía diyodometano (3,5 ml) y una solución de cloruro de metileno (5 ml) que contenía (2S)-2-amino-5-metil-4-hexen-3-ol (2,7 g) obtenido en la 4ª etapa a una solución de cloruro de metileno (40 ml) que contenía dietil cinc (43,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron metanol e hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de filtración a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:0,2). Se obtuvo de esta manera (2S)-2-(dibencilamino)-1-(2,2-dimetilciclopropil)propan-1-ol (2,4 g). EM (IEN m/z): 324 (M+H)
TR (min): 1,13

6ª y 7ª etapas

Se añadieron ácido fórmico (2,4 ml) y Pd al 10 %/C (0,4 g) a una solución de etanol (60 ml) que contenía (1S,2S)-2-(dibencilamino)-1-(2,2-dimetilciclopropil)propan-1-ol (2,4 g) obtenido en la 5ª etapa, seguido de agitación a 90 °C durante 5 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron diisopropil etilamina (1,5 ml) y carbonato de di-terc-butilo (1,75 g) a una solución de THF (5 ml) que contenía el residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua y una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:0,2). Un líquido de color amarillo de ((2S)-1-(2,2-dimetilciclopropil)-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo (0,45 g) se obtuvo de esta manera. EM (IEN m/z): 244 (M+H)
TR (min): 1,36

8ª etapa

Se añadieron ftalimida (0,147 g), trifenilfosfina (0,34 g) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,684 ml) a una solución de THF (5 ml) que contenía ((2S)-1-(2,2-dimetilciclopropil)-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo (0,20 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:0,2). Un líquido de color amarillo de ((2S)-1-(2,2-dimetilciclopropil)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (22,4 mg) se obtuvo de esta manera. EM (IEN m/z): 373 (M+H)
TR (min): 1,80

9ª y 10ª etapas

Se añadió monohidrato de hidrazina (0,4 ml) a una solución de etanol (5 ml) que contenía ((2S)-1-(2,2-dimetilciclopropil)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (22,4 mg), seguido de agitación a 90 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (15,3 mg) y diisopropiletilamina (0,1 ml) al residuo obtenido, seguido de agitación a 70 °C durante 50 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:0,2). Un líquido de color amarillo de ((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-((S)-2,2-dimetilciclopropil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (6 mg) se obtuvo de esta manera. EM (IEN m/z): 397 (M+H)
TR (min): 1,89

EM (IEN m/z): 438 (M+H)
TR (min): 2,21

2ª etapa

- 5 Una solución de cloruro de metileno (3 ml) que contenía diyodometano (0,2 ml) y una solución de cloruro de metileno (3 ml) que contenía 2-((1R,6S)-6-(bencil((R)-1-feniletil)amino)-3-ciclohexen-1-il)isoindolin-1,3-diona (0,36 g) obtenida en la 1ª etapa, se añadieron a una solución de cloruro de metileno (10 ml) que contenía dietil cinc (1 M en hexano) (2,47 ml), seguido de agitación durante 15 horas. Se añadieron metanol e hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción. La solución de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:0,2). Se obtuvo de esta manera 2-((3R,4S)-4-(bencil((R)-1-feniletil)amino)biciclo[4.1.0]heptan-3-il)isoindolin-1,3-diona (0,20 g).
- 10
- 15 EM (IEN m/z): 451 (M+H)
TR (min): 2,27

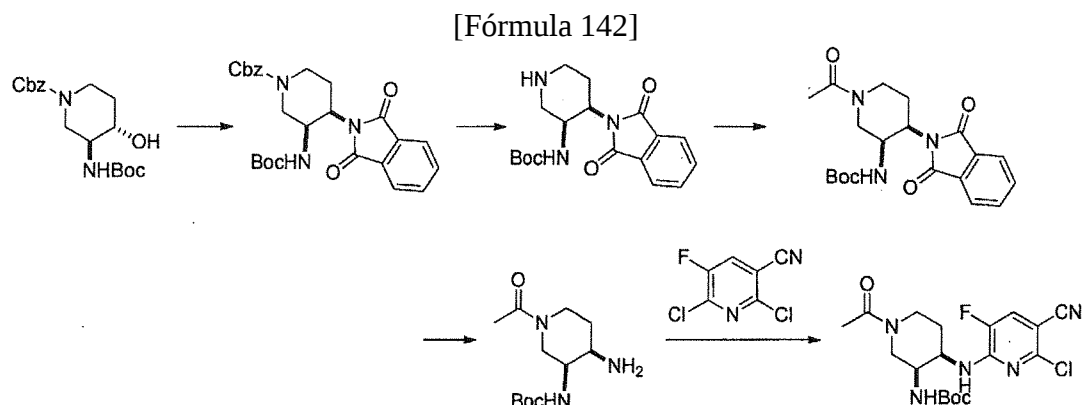
3ª y 4ª etapas

- 20 Se añadieron formiato de amonio (0,084 g) y Pd al 10 %/C (0,1 g) a una solución de etanol (3 ml) que contenía 2-((3R,4S)-4-(bencil((R)-1-feniletil)amino)biciclo[4.1.0]heptan-3-il)isoindolin-1,3-diona (0,1 g) obtenida en la 2ª etapa, seguido de agitación 90 °C durante 8 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron diisopropiletilamina (0,2 ml) y carbonato de di-terc-butilo (0,1 g) a una solución de dimetilformamida (1 ml) que contenía el residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadieron agua y una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:0,2). Una materia oleosa de color amarillo de (3S,4R)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)biciclo[4.1.0]heptan-3-il)carbamato de terc-butilo (0,028 g) se obtuvo de esta manera.
- 25
- 30 EM (IEN m/z): 357 (M+H)
TR (min): 1,81

5ª y 6ª etapas

- 35 (3S,4R)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)biciclo[4.1.0]heptan-3-il)carbamato de terc-butilo (0,028 g) obtenido en la 4ª y una solución de etanol (5 ml) que contenía monohidrato de hidrazina (0,2 ml) se agitó a 90 °C durante 48 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se retiró un precipitado insoluble. A continuación, se añadieron DMF (1 ml) que contenía 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (0,02 g) y DIPEA (0,1 ml) se a la materia oleosa obtenida, seguido de agitación durante 4 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y se lavó con una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice(n-hexano : acetato de etilo = 10:1 a 1:1). Un sólido de color blanco de (3S,4R)-4-(6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)biciclo[4.1.0]hepta n-3-il)carbamato de terc-butilo (0,008 g) se obtuvo de esta manera.
- 40
- 45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,23 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,39 (1H, a), 4,48 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,86-3,72 (1H, m), 3,47-3,33 (1H, m), 2,75-2,65 (1H, m), 2,33 (1H, dd, J = 12,6, 4,6 Hz), 1,80 (1H, td, J = 12,6, 4,6 Hz), 1,38 (9H, s), 1,29-0,69 (4H, m), 0,20-0,11 (1H, m)
- 50 EM (IEN m/z): 381 (M+H)
TR (min): 1,8

Ejemplo de referencia 122



5

1ª etapa

Se añadieron PPh_3 (412 mg), ftalimida (252 mg) y azodicarboxilato de dietilo (solución al 40 % en tolueno) (0,712 ml) a una de THF (5 ml) que contenía 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butil (500 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 a 15:7). Una materia oleosa incolora de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (205 mg) se obtuvo de esta manera.

2ª etapa

Se añadieron formiato de amonio (419 mg) y Pd al 10 %/C (84 mg) a una solución de acetato de etilo/MeOH (4 ml/4 ml) que contenía 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (419 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró materia insoluble a través de Celite. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y agua. Posteriormente, el filtrado se mezcló con líquido de lavado y se añadió cloruro sódico a la mezcla. Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color blanco de 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (280 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 346 (M+H)

TR (min): 0,89

3ª etapa

Se añadieron hidrogenocarbonato sódico (341 mg) y cloruro de acetilo (0,086 ml) a una solución de THF/agua (2 ml/2 ml) que contenía 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (280 mg) obtenido en la 2ª etapa en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color blanco de (1-acetil-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (301 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 388 (M+H)

TR (min): 1,17

4ª etapa

Se añadió monohidrato de hidrazina (1 ml) a una solución de etanol (5 ml) que contenía (1-acetil-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (301 mg) obtenido en la 3ª etapa, seguido de calentamiento y agitación a 50 °C durante 0,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. La solución de reacción se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una materia oleosa incolora de (1-acetil-4-aminopiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (147 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 258 (M+H)

TR (min): 0,50

5ª etapa

Se añadieron trietilamina (0,096 ml) y 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (109 mg) a una solución de DMSO (2 ml) que contenía (1-acetil-4-aminopiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (147 mg) obtenido en la 4ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. La solución de reacción se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 a 2:3). Un sólido de color amarillo claro de (1-acetil-4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (91 mg) se obtuvo de esta manera.

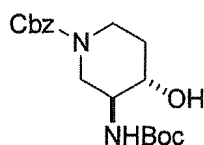
EM (IEN m/z): 412, 414 (M+H)

TR (min): 1,28

Ejemplo de referencia 123

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 7107.

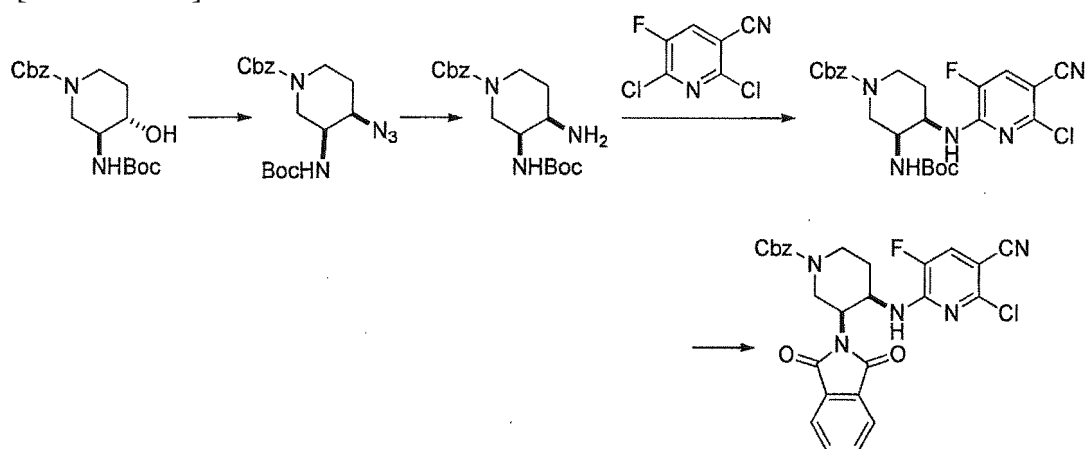
[Fórmula 143]



3-((terc-Butoxicarbonil)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo

Ejemplo de referencia 124

[Fórmula 144]



1ª etapa

Se añadieron trifetilfosfina (840 mg), azodicarboxilato de diisopropilo (40 % en tolueno) (1,68 ml) y DPPA (0,86 ml) a una solución de THF (9,3 ml) que contenía 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (930 mg) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9:1 a 17:3). Una materia de color amarillo claro de 4-azida-3-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (780 mg) se obtuvo de esta manera.

2ª etapa

Se añadió trifetilfosfina (820 mg) a una solución de THF/agua (7,8 ml/0,78 ml) que contenía 4-azida-3-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (780 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de calentamiento y agitación a 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico a la solución de reacción para acidificar la solución de reacción. La solución de reacción se lavó con acetato de etilo. A continuación, las capas acuosas se recogieron y se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico para alcalificar las capas acuosas. Las capas acuosas se sometieron a

extracción dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una materia oleosa de color amarillo de 4-amino-3-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (470 mg) se obtuvo de esta manera.

3ª etapa

Se añadieron trietilamina (0,22 ml) y 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (470 mg) a una solución de DMSO (2,4 ml) que contenía 4-amino-3-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (470 mg) obtenido en la 2ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para la extracción. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 a 15:3) y un sólido de color blanco de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 504, 506 (M+H)

TR (min): 1,88

4ª etapa

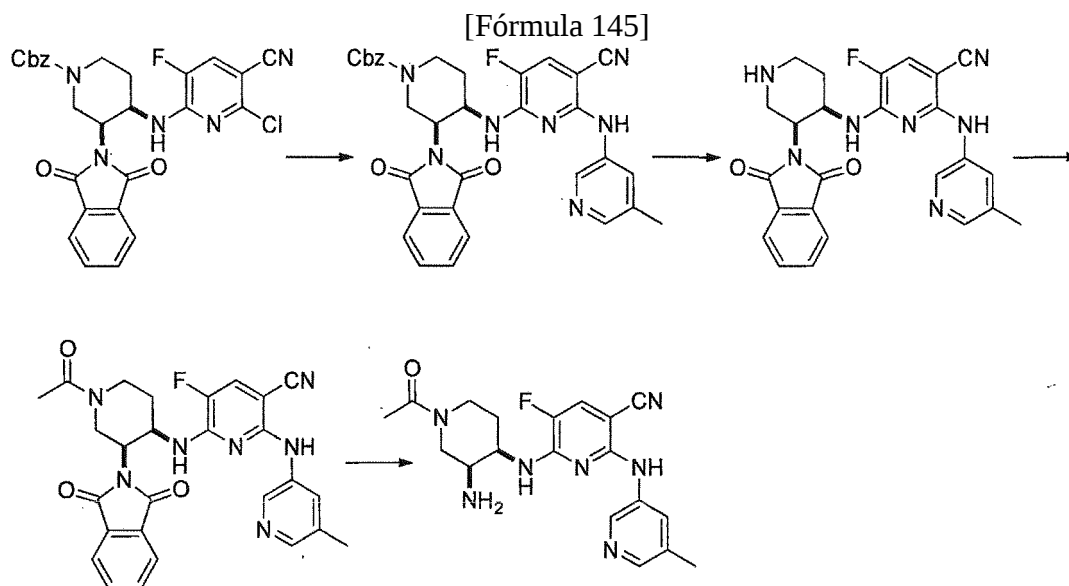
Se mezcló 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (50 mg) obtenido en la 3ª etapa con TFA (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se retiró TFA por destilación a presión reducida. Se añadieron agua (5 ml), una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (1 ml) y cloroformo al residuo obtenido y se recogieron las capas orgánicas. Posteriormente, las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

A continuación, Se añadieron DMF (1 ml) y ftálico anhídrido (29 mg) al residuo obtenido, seguido de calentamiento y agitación a 150 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color blanco de 4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (37 mg) se obtuvo de esta manera.

EM (IEN m/z): 534, 536 (M+H)

TR (min): 1,75

Ejemplo de referencia 125



1ª etapa

Se añadieron 3-amino-3-metilpiridina (9 mg), carbonato de cesio (45 mg), Pd₂(dba)₃ (10 mg) y Xantphos (12 mg) a una solución de dioxano (3 ml) que contenía 4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (37 mg), seguido de irradiación de microondas (InitiatorTM, 160 °C, 10 minutos, 2,45 GHz, 0-240 W). El residuo obtenido se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo.

Posteriormente, el disolvente se retiró por destilación del filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 a 1:1). Una materia oleosa de color amarillo de 4-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (28 mg) se obtuvo de esta manera.

5 EM (IEN m/z): 606 (M+H)
TR (min): 1,30

2ª etapa

10 Se añadieron formiato de amonio (6 mg) y Pd al 10 %/C (6 mg) a una solución de acetato de etilo/MeOH (1 ml/1 ml) que contenía 4-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (37 mg) obtenido en la 1ª etapa en una atmósfera de nitrógeno, seguido de calentamiento y agitación a 70 °C durante 1 hora. A continuación, se añadieron formiato amónico (30 mg) y Pd al 10 %/C (30 mg) a la solución, seguido de calentamiento y agitación a 70 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró materia insoluble por filtración a través de Celite. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se mezcló con líquido de lavado. Las capas orgánicas obtenidas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un sólido de color blanco de 6-((3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinonitrilo (15 mg) se obtuvo de esta manera.

3ª etapa

25 Se añadieron hidrogenocarbonato sódico (13 mg) y cloruro de acetilo (0,005 ml) a una solución de THF/agua (0,5 ml/0,5 ml) que contenía 6-((3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinonitrilo (15 mg) obtenido en la 2ª etapa en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. Las capas orgánicas obtenidas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una materia oleosa de color amarillo de 6-((1-acetil-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinonitrilo (12 mg) se obtuvo de esta manera.

30 EM (IEN m/z): 514 (M+H)
TR (min): 0,86

4ª etapa

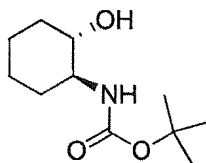
35 Se añadió monohidrato de hidrazina (0,1 ml) a una solución de EtOH (1 ml) que contenía 6-((1-acetil-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)piperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinonitrilo (12 mg) obtenido en la 3ª etapa a temperatura ambiente, seguido de calentamiento y agitación a 50 °C durante 0,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. Las capas orgánicas obtenidas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. A continuación, se añadieron acetato de etilo (1 ml) y ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (0,008 ml) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo. Un sólido de color amarillo de clorhidrato de 6-((1-acetil-3-aminopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinonitrilo (6 mg) se obtuvo de esta manera.

45 EM (IEN m/z): 384 (M+H)
TR (min): 0,54

Ejemplo de referencia 126

50 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Org. Chem., 1985, 50, 4154-4155 y Synth. Commun., 1992, 22, 3003-3012.

[Fórmula 146]



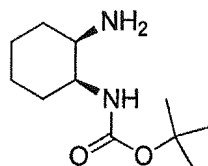
55 ((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamato de terc-butilo

Ejemplo de referencia 127

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US 2003/0119855 A1.

5

[Fórmula 147]

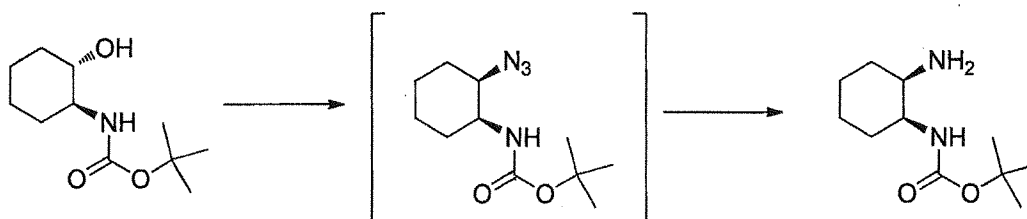


((1S,2R)-2-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo

10 RMN 1H (CDCl₃, 300 Mz): 1,3-1,7 (17H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 4,9-5,0 (1H, m).

Ejemplo de referencia 128

[Fórmula 148]



15

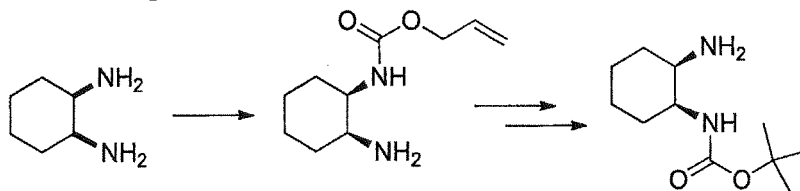
Se añadió trifenilfosfina (14,3 g) a una solución de THF (190 ml) que contenía ((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)carbamato de terc-butilo (10,0 g), seguido de enfriamiento con hielo. Se añadieron azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno) (24,3 g) y DPPA (15,3 g) gota a gota a la solución de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se dejó durante una noche. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió agua y después se añadió una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico. A continuación, las capas orgánicas se recogieron. Se añadió agua (30 ml) a las capas orgánicas obtenidas, seguido de calentamiento a 60 °C. Se añadió una solución de THF (40 ml) que contenía trifenilfosfina (14,3 g) gota a gota, seguido de reflujo durante 2,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión normal. Se añadió tolueno y el pH se ajustó con ácido clorhídrico 3 M a pH = 1 o menos. A continuación, se recogieron las capas acuosas resultantes, se añadió acetato de etilo y el pH se ajustó con una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico a pH 12. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Una materia oleosa de color amarillo claro de ((1S,2R)-2-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (5,24 g) se obtuvo de esta manera.

Ejemplo de referencia 129

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a ChemCatChem, 2010, 2, 1215-1218 (resolución óptica por lipasa).

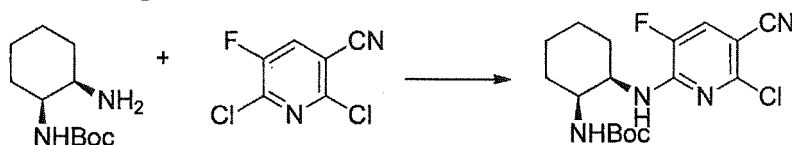
35

[Fórmula 149]

**Ejemplo de referencia 130**

40

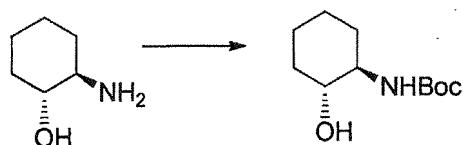
[Fórmula 150]



Se añadieron carbonato potásico (3,62 g) y 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (5,00 g) a una solución de THF (50 ml) que contenía ((1S,2R)-2-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (5,61 g), seguido de reflujo a 60 °C durante 8 horas. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a 70 °C. Se añadió 1,4-dioxano (100 ml) a la solución resultante, seguido de agitación a 100 °C durante 10 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 M a la solución de reacción. Las capas orgánicas se recogieron. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 a 2:1). Se añadió diisopropiléter a la materia oleosa obtenida y se recogió un precipitado sólido por filtración. Un sólido de color blanco de ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (5,77 g) se obtuvo de esta manera.

Ejemplo de referencia 131

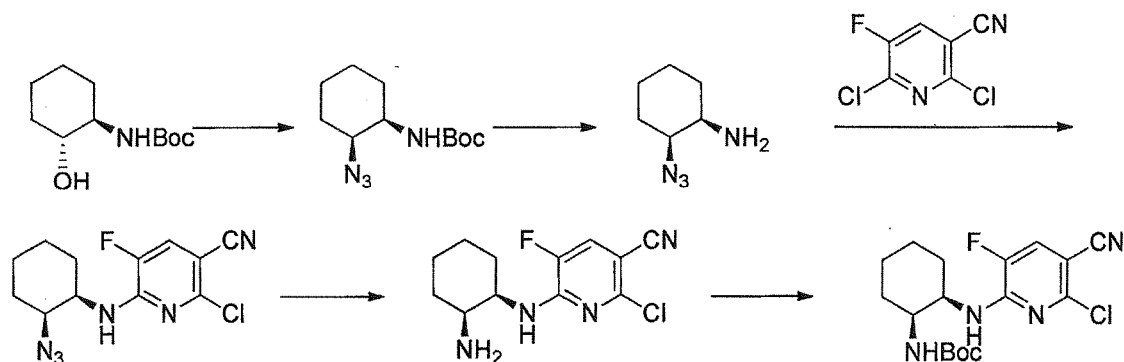
[Fórmula 151]



Se añadió agua (100 ml) a (1R,2R)-2-aminociclohexan-1-ol (47,8 g) y una solución de THF (200 ml) que contenía dicarbonato de di-terc-butilo (95,1 g) se añadió gota a gota, seguido de agitación a temperatura ambiente 3 horas. Las capas orgánicas se recogieron a 36 °C, seguido de enfriamiento. A continuación, se recogió un precipitado sólido por filtración y se lavó con hexano y acetato de etilo. Un sólido de color blanco de ((1R,2R)-2-hidroxyciclohexil)carbamato de terc-butilo (73,7 g) se obtuvo de esta manera.

Ejemplo de referencia 132

[Fórmula 152]



1ª etapa

Se añadieron azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno) (36,4 g) y DPPA (23,0 g) gota a gota a una solución de THF (190 ml) que contenía ((1R,2R)-2-hidroxyciclohexil)carbamato de terc-butilo (15,0 g) y trifenilfosfina (21,9 g) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. El disolvente de la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1). Una materia oleosa de color amarillo claro de ((1R,2S)-2-azida ciclohexil)carbamato de terc-butilo (21,1 g) se obtuvo de esta manera.

2ª etapa

Se añadió monohidrato del ácido p-tolueno sulfónico (13,3 g) a una solución de 2-propanol (100 ml) que contenía ((1R,2S)-2-azida ciclohexil)carbamato de terc-butilo (21,1 g), seguido de reflujo durante 40 minutos. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron tolueno y agua y las capas acuosas se recogieron. Se añadió acetato de isopropilo a las capas acuosas obtenidas. Se añadió una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico para ajustar el pH a pH 12-13. A continuación, las capas orgánicas se recogieron. Las capas orgánicas obtenidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se obtuvo de esta manera (1R,2S)-2-azida ciclohexan-1-amina (8,7 g).

3ª etapa

(Líquido A)

- 5 Se añadió carbonato potásico (0,87 g) a una solución de DMSO (5 ml) que contenía 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (1,00 g) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 50 °C y se añadió una solución de DMSO (0,5 ml) que contenía (1R,2S)-2-azida ciclohexan-1-amina (0,73 g) a la solución. Posteriormente, se añadió una solución de DMSO (0,5 ml) que contenía (1R,2S)-2-azidaciclohexan-1-amina (0,22 g), seguido de agitación durante 20 minutos. Además, se añadió una solución de DMSO (0,5 ml) que contenía (1R,2S)-2-azida ciclohexan-1-amina (0,22 g), seguido de agitación durante 20 minutos.

(Líquido B)

- 15 Una solución de tolueno (25 ml) que contenía carbonato sódico (4,9 g) y (1R,2S)-2-azida ciclohexan-1-amina (7,5 g) se añadió gota a gota a una solución de DMSO (15 ml) que contenía 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (7,3 g), seguido de agitación a 45 °C durante 2,5 horas.

4ª etapa

- 20 Se añadieron agua, ácido clorhídrico 6 M y tolueno a una mezcla del líquido A y el líquido B. Las capas orgánicas se recogieron. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron THF (25 ml) y agua (30 ml) al residuo obtenido, seguido de calentamiento a 60 °C. Se añadió una solución de THF (25 ml) que contenía trifenilfosfina (11,4 g) gota a gota, seguido de reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron tolueno, agua y ácido clorhídrico 6 M y se recogieron las capas acuosas. Se añadieron acetato de isopropilo y una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico a las capas acuosas obtenidas y las capas orgánicas se recogieron. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se obtuvo un residuo de esta manera.

5ª etapa

- 30 Se añadió una solución de acetato de etilo (15 ml) que contenía dicarbonato de di-terc-butilo (8,1 g) gota a gota a una solución de acetato de etilo (50 ml) que contenía el residuo obtenido en la 4ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, se añadió una solución de acetato de etilo (5 ml) que contenía dicarbonato de di-terc-butilo (0,81 g) gota a gota, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 9 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción y las capas orgánicas se recogieron. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió 2-propanol al residuo obtenido. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron agua y cristales de siembra, seguido de agitación. Además, se añadieron 2-propanol y agua y un precipitado sólido se recogió por filtración. Un sólido de color blanco de ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (7,5 g) se obtuvo de esta manera.
- 40 ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo obtenido en la 5ª etapa en el Ejemplo de referencia 132 se sintetizó en las siguientes condiciones. Se confirmó, que se sintetizó una sustancia ópticamente activa.

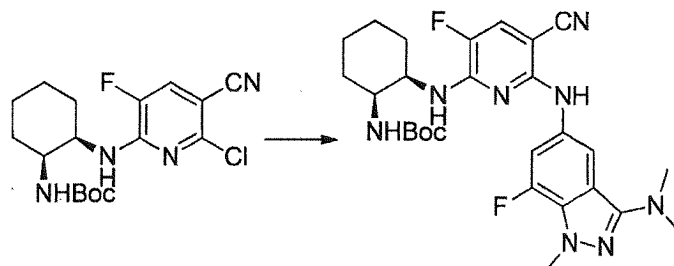
45 <Condiciones HPLC quiral>

- Aparato: SHIMAZU 10A series
 Columna: Daicel CHIRALPAK IC-3
 Fase móvil: n-Hex/IPA/i-PrNH₂=95/5/0,1
 50 Caudal: 1,0 ml/min
 Temperatura: 40 °C
 Longitud de onda: 210 nm
 Tiempo de retención (minutos): (R,S) 7,6, (S,R) 8,7

55

Ejemplo de referencia 133

[Fórmula 153]



5

1ª etapa

7-Fluoro-N³,N³,1-trimetil-1H-indazol-3,5-diamina (200 mg), carbonato de cesio (625 mg), Se añadieron Pd₂(dba)₃ (132 mg) y Xantphos (167 mg) a una solución de tolueno (11 ml) que contenía cis-2-(6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (354 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se retiró materia insoluble por filtración y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 a 2:3). Se obtuvo de esta manera materia oleosa de color pardo de ((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((3-dimetilamino-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (277 mg).

EM (IEN m/z): 541 (M+H)
TR (min): 1,88

20

Ejemplo de referencia 134

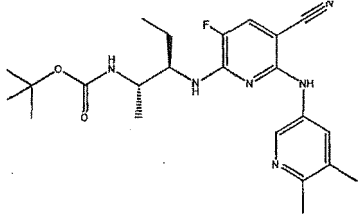
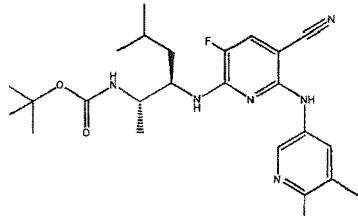
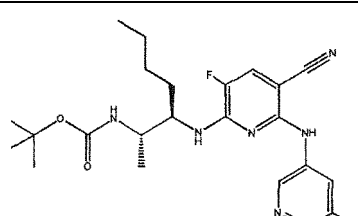
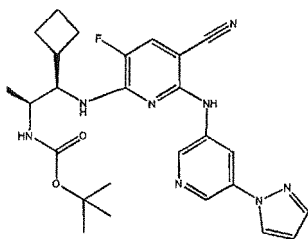
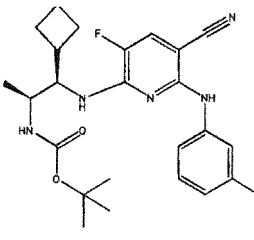
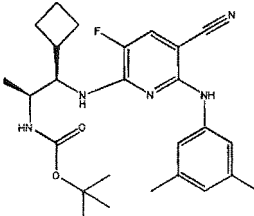
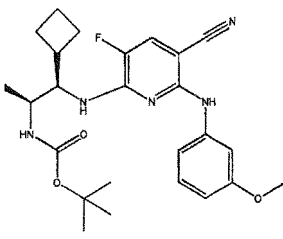
Los compuestos mostrados en la tabla 1 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 133.

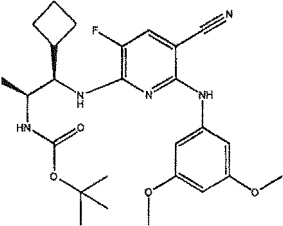
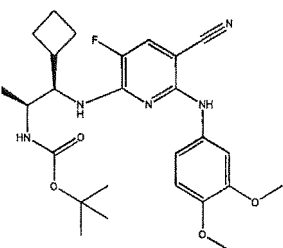
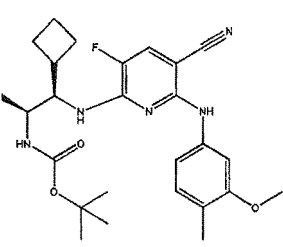
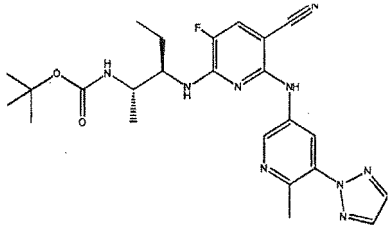
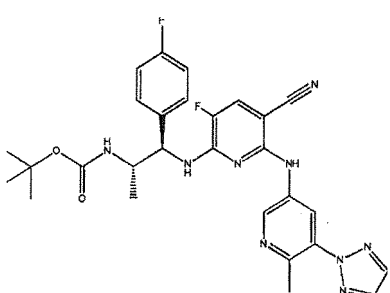
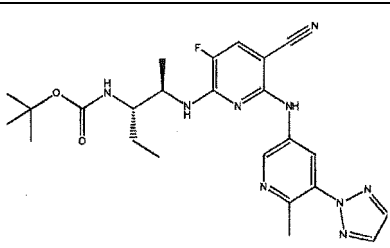
25

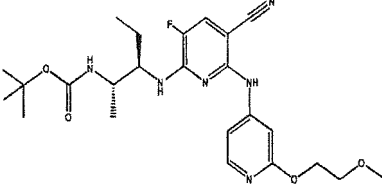
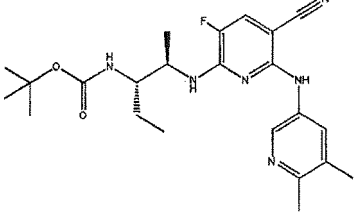
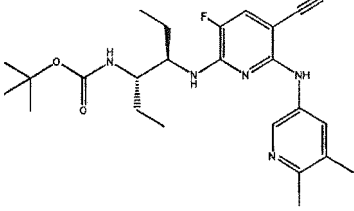
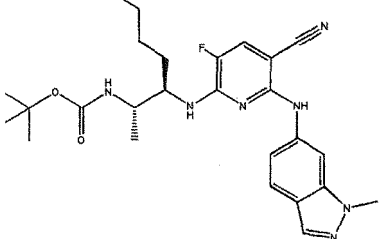
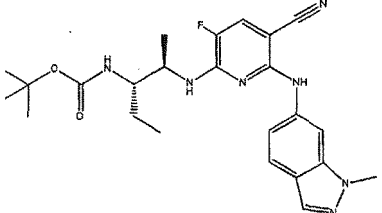
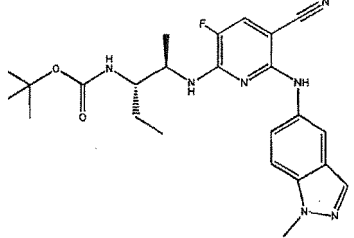
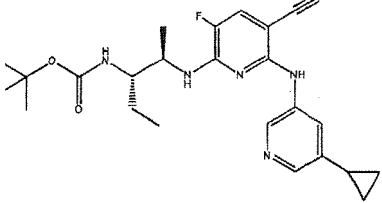
[Tabla 1]

Ejemplo de referencia	Estructura	Nombre del compuesto	EM (IEN m/z): (M+H)	TR (min)
Ejemplo de referencia 134-1		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-metoxipiridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	471	1,35
Ejemplo de referencia 134-2		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	501	1,94

Ejemplo de referencia 134-3		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	515	1,42
Ejemplo de referencia 134-4		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	490	1,38
Ejemplo de referencia 134-5		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	508	1,80
Ejemplo de referencia 134-6		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	494	1,76
Ejemplo de referencia 134-7		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-6-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	510	1,86
Ejemplo de referencia 134-8		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	495	1,83

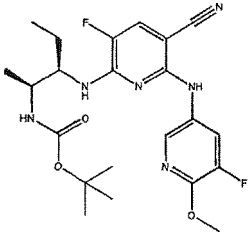
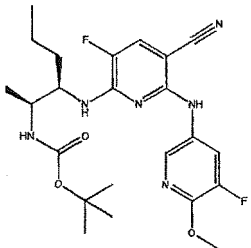
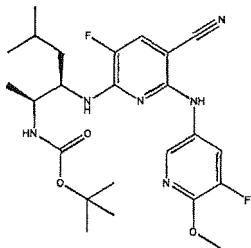
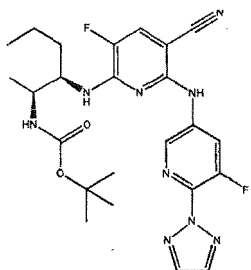
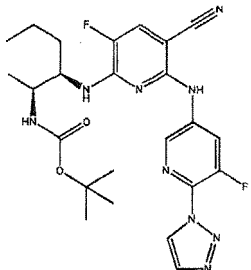
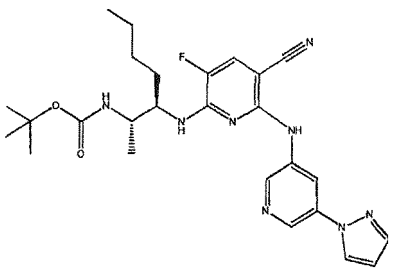
Ejemplo de referencia 134-9		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	461	1,10
Ejemplo de referencia 134-10		((2S,3R)-3-((6-ciano-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	489	1,24
Ejemplo de referencia 134-11		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo	489	1,25
Ejemplo de referencia 134-12		((1R,2S)-1-((6-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	507	1,63
Ejemplo de referencia 134-13		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-(m-tolilamino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	454	1,98
Ejemplo de referencia 134-14		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	468	2,08
Ejemplo de referencia 134-15		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-metoxifenil)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	470	1,93

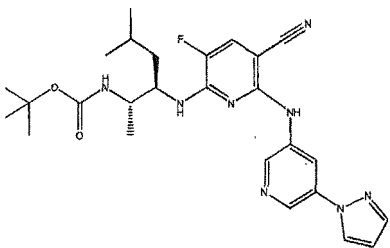
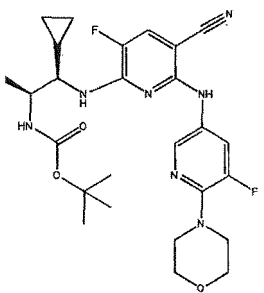
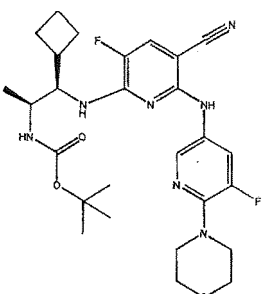
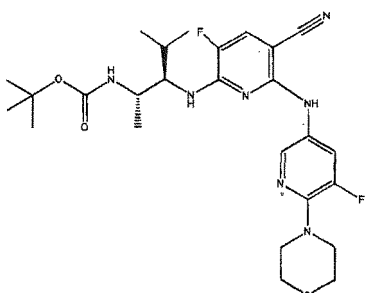
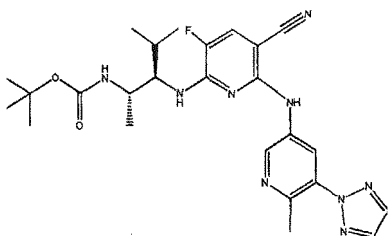
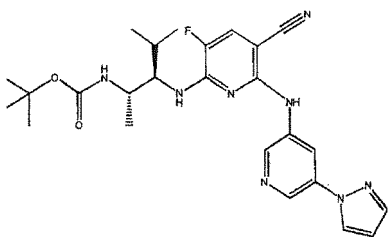
Ejemplo de referencia 134-16		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	500	1,92
Ejemplo de referencia 134-17		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,4-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	500	1,80
Ejemplo de referencia 134-18		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-metoxi-4-metilfenil)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	484	2,05
Ejemplo de referencia 134-19		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	514	1,44
Ejemplo de referencia 134-20		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	580	1,60
Ejemplo de referencia 134-21		((2R,3S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	514	1,48

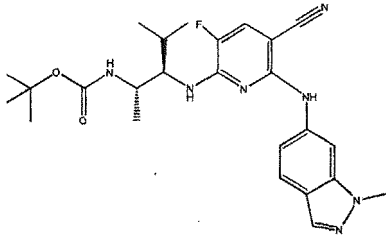
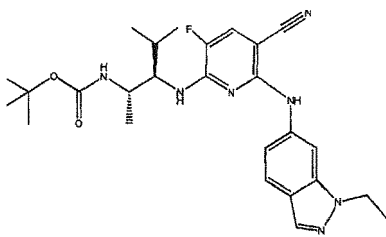
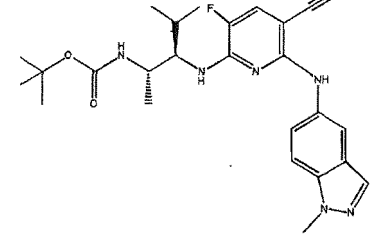
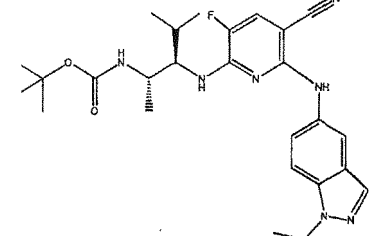
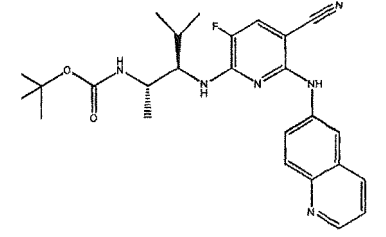
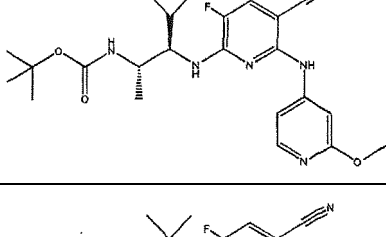
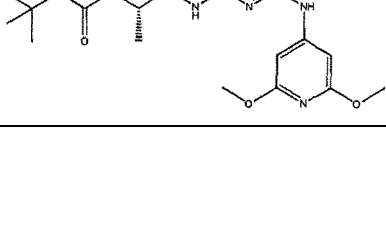
Ejemplo de referencia 134-22		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	507	1,12
Ejemplo de referencia 134-23		((2R,3S)-2-((5-ciano-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	461	1,10
Ejemplo de referencia 134-24		((3S,4R)-4-((5-ciano-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-3-il)carbamato de terc-butilo	475	1,16
Ejemplo de referencia 134-25		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)piridin-2-il)amino)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo	514	1,63
Ejemplo de referencia 134-26		((2R,3S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	486	1,50
Ejemplo de referencia 134-27		((2R,3S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	486	1,44
Ejemplo de referencia 134-28		((2R,3S)-2-((5-ciano-6-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	473	1,20

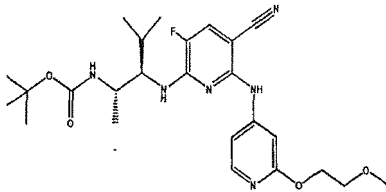
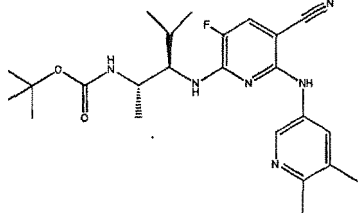
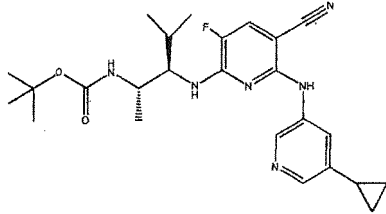
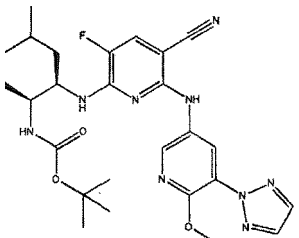
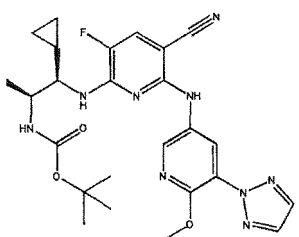
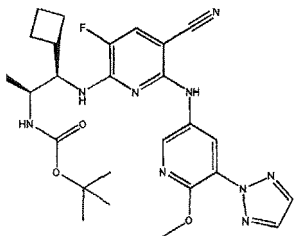
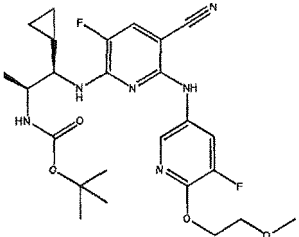
Ejemplo de referencia 134-29		((2R,3S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	507	1,16
Ejemplo de referencia 134-30		((3S,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-3-il)carbamato de terc-butilo	521	1,19
Ejemplo de referencia 134-31		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-(m-tolilamino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	440	1,93
Ejemplo de referencia 134-32		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,5-dimetilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	454	2,02
Ejemplo de referencia 134-33		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-metoxifenil)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	456	1,83
Ejemplo de referencia 134-34		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	486	1,82
Ejemplo de referencia 134-35		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,4-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	486	1,69

Ejemplo de referencia 134-36		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-metoxi-4-metilfenil)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	470	1,94
Ejemplo de referencia 134-37		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((4-fluorofenil)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	444	1,84
Ejemplo de referencia 134-38		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,4-difluorofenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	462	1,87
Ejemplo de referencia 134-39		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((4-fluorofenil)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	458	1,95
Ejemplo de referencia 134-40		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,4-difluorofenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	476	1,98
Ejemplo de referencia 134-41		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	475	1,76
Ejemplo de referencia 134-42		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	489	1,87

Ejemplo de referencia 134-43		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	463	1,75
Ejemplo de referencia 134-44		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	477	1,84
Ejemplo de referencia 134-45		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	491	1,90
Ejemplo de referencia 134-46		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2H-1,2,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	512	1,66
Ejemplo de referencia 134-47		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(1H-1,2,3-tiazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	512	1,59
Ejemplo de referencia 134-48		((2S,3R)-3-((6-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo	509	1,76

Ejemplo de referencia 134-49		((2S,3R)-3-((6-((5-(1H-pirazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-5-metilhexan-2-yl)carbamato de terc-butilo	509	1,74
Ejemplo de referencia 134-50		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	530	1,64
Ejemplo de referencia 134-51		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclobutilpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	544	1,75
Ejemplo de referencia 134-52		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-4-metilpentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	532	1,76
Ejemplo de referencia 134-53		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)-4-metilpentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	510	1,71
Ejemplo de referencia 134-54		((2S,3R)-3-((6-((5-(1H-pirazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-4-metilpentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	495	1,67

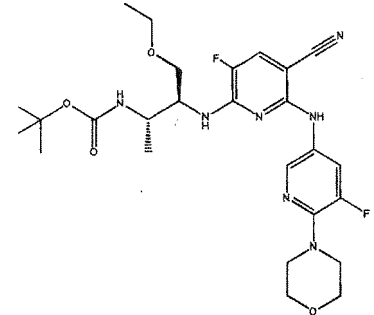
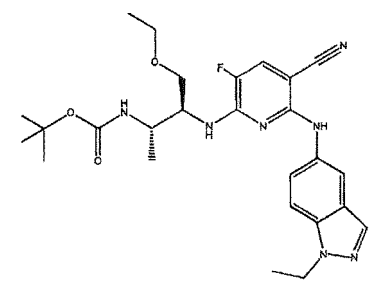
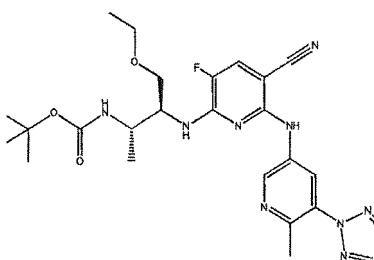
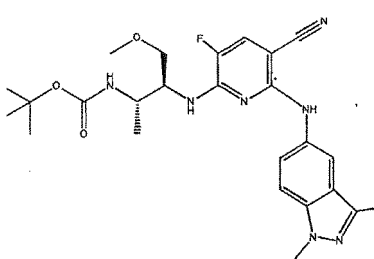
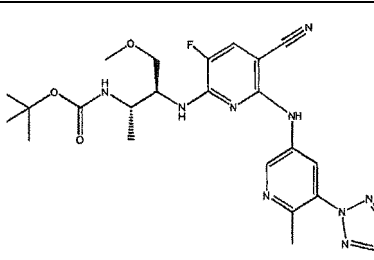
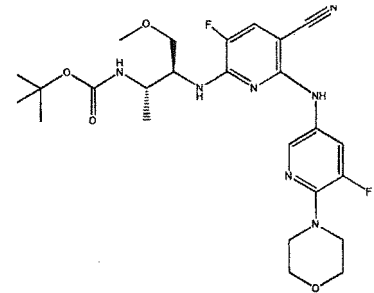
Ejemplo de referencia 134-55		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	482	1,72
Ejemplo de referencia 134-56		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-6-il) amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	496	1,80
Ejemplo de referencia 134-57		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	482	1,70
Ejemplo de referencia 134-58		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	496	1,78
Ejemplo de referencia 134-59		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-il amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	497	1,20
Ejemplo de referencia 134-60		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-metoxipiridin-4-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	477	1,13
Ejemplo de referencia 134-61		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il) amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	507	1,70

Ejemplo de referencia 134-62		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	521	1,18
Ejemplo de referencia 134-63		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	475	1,18
Ejemplo de referencia 134-64		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	487	1,22
Ejemplo de referencia 134-65		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il) carbamato de terc-butilo	540	1,81
Ejemplo de referencia 134-66		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	524	1,67
Ejemplo de referencia 134-67		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	538	1,77
Ejemplo de referencia 134-68		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	519	1,73

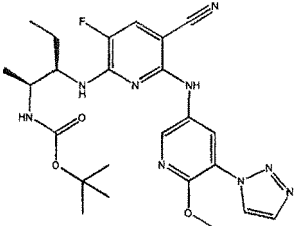
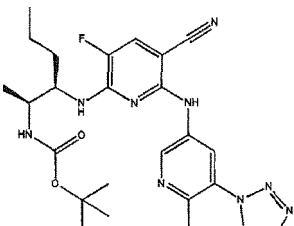
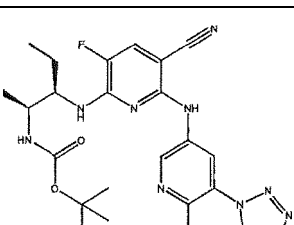
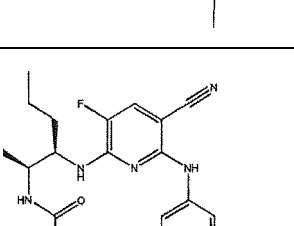
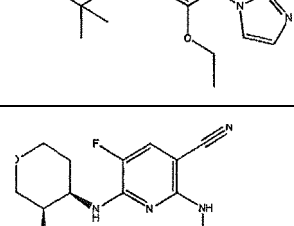
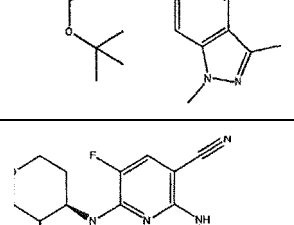
Ejemplo de referencia 134-69		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	533	1,83
Ejemplo de referencia 134-70		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	507	1,72
Ejemplo de referencia 134-71		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-2-il) carbamato de terc-butilo	521	1,80
Ejemplo de referencia 134-72		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	507	1,72
Ejemplo de referencia 134-73		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	584	1,85

Ejemplo de referencia 134-74		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il) carbamato de terc-butilo	540	1,83
Ejemplo de referencia 134-75		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	459	1,74
Ejemplo de referencia 134-76		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino) piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	568	1,70
Ejemplo de referencia 134-77		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	524	1,69
Ejemplo de referencia 134-78		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il) amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	538	1,79
Ejemplo de referencia 134-79		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((6-etoxi-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il) amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	537	1,96

Ejemplo de referencia 134-80		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino) piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	582	1,80
Ejemplo de referencia 134-81		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	438	1,79
Ejemplo de referencia 134-82		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il) amino)-1-ciclobutilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	552	1,89
Ejemplo de referencia 134-83		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((6-etoxi-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il) amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	551	2,07
Ejemplo de referencia 134-84		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino) piridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	516	1,53
Ejemplo de referencia 134-85		((2S,3S)-3-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	530	1,72

Ejemplo de referencia 134-86		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	566	1,62
Ejemplo de referencia 134-87		((2S,3S)-3-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	530	1,62
Ejemplo de referencia 134-88		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	544	1,56
Ejemplo de referencia 134-89		((2S,3S)-3-((5-ciano-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il) amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	498	1,66
Ejemplo de referencia 134-90		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	512	1,62
Ejemplo de referencia 134-91		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	534	1,68

Ejemplo de referencia 134-92		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il) amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	554	1,95
Ejemplo de referencia 134-93		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((6-etoxi-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il) amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino) pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	525	2,00
Ejemplo de referencia 134-94		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((6-etoxi-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il) amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino) hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	539	2,08
Ejemplo de referencia 134-95		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino) piridin-2-il)amino)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	556	1,73
Ejemplo de referencia 134-96		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino) piridin-2-il)amino)hexan-2-il) carbamato de terc-butilo	570	1,81

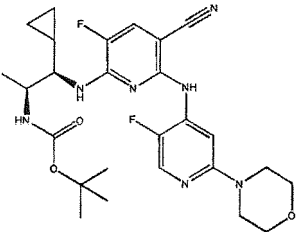
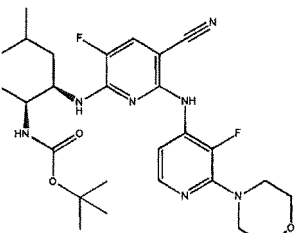
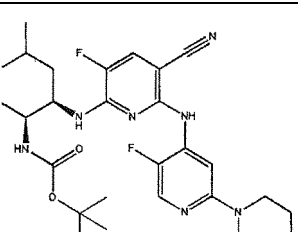
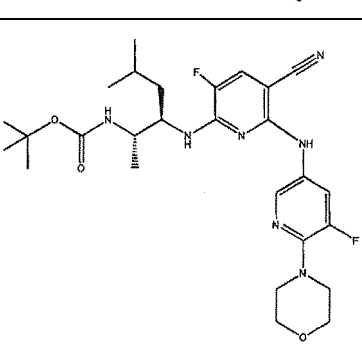
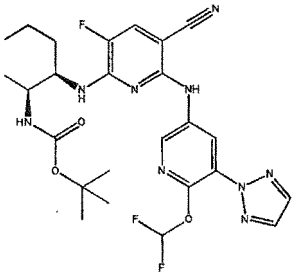
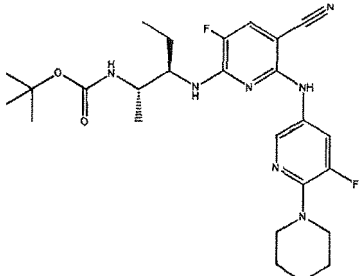
Ejemplo de referencia 134-97		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	512	1,71
Ejemplo de referencia 134-98		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	526	1,79
Ejemplo de referencia 134-99		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	526	1,82
Ejemplo de referencia 134-100		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	540	1,90
Ejemplo de referencia 134-101		((3R,4R)-4-((5-ciano-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	496	1,41
Ejemplo de referencia 134-102		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	500	1,53

Ejemplo de referencia 134-103		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino) tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	512	1,54
Ejemplo de referencia 134-104		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	530	1,63
Ejemplo de referencia 134-105		((3R,4R)-4-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	525	1,48
Ejemplo de referencia 134-106		((3R,4R)-4-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	543	1,64
Ejemplo de referencia 134-107		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	510	1,38
Ejemplo de referencia 134-108		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	526	1,41

Ejemplo de referencia 134-109		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	526	1,43
Ejemplo de referencia 134-110		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	532	1,49
Ejemplo de referencia 134-111		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	443	1,03
Ejemplo de referencia 134-112		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	443	1,00
Ejemplo de referencia 134-113		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	459	1,61
Ejemplo de referencia 134-114		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	473	1,72

Ejemplo de referencia 134-115		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	447	1,59
Ejemplo de referencia 134-116		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)hexan-2-il) carbamato de terc-butilo	461	1,69
Ejemplo de referencia 134-117		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	475	1,77
Ejemplo de referencia 134-118		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	461	1,40
Ejemplo de referencia 134-119		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	508	1,65
Ejemplo de referencia 134-120		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	530	1,70

Ejemplo de referencia 134-121		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	501	1,31
Ejemplo de referencia 134-122		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	486	1,83
Ejemplo de referencia 134-123		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	494	1,71
Ejemplo de referencia 134-124		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-fluoro-2-morfolinopiridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino) tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	532	1,33
Ejemplo de referencia 134-125		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-2-morfolinopiridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino) tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	532	1,19
Ejemplo de referencia 134-126		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-fluoro-2-morfolinopiridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	530	1,53

Ejemplo de referencia 134-127		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-2-morfolinipiridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	530	1,44
Ejemplo de referencia 134-128		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-fluoro-2-morfolinipiridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	546	1,71
Ejemplo de referencia 134-129		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-2-morfolinipiridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	546	1,63
Ejemplo de referencia 134-130		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	546	1,82
Ejemplo de referencia 134-131		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((6-(difluorometoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	560	1,79
Ejemplo de referencia 134-132		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	536	1,51

Ejemplo de referencia 134-133		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	550	1,59
Ejemplo de referencia 134-134		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentil)carbamato de (R)-terc-butilo	550	1,63
Ejemplo de referencia 134-135		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo	564	1,69
Ejemplo de referencia 134-136		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclohexilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	584	1,84
Ejemplo de referencia 134-137		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclohexilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	570	1,91

Ejemplo de referencia 134-138		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	542	1,45
Ejemplo de referencia 134-139		((3S,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino) hexan-3-il)carbamato de terc-butilo	544	1,50
Ejemplo de referencia 134-140		((2S,3S)-3-((5-ciano-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	508	1,58
Ejemplo de referencia 134-141		((2S,3S)-3-((5-ciano-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	522	1,68
Ejemplo de referencia 134-142		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	558	1,75
Ejemplo de referencia 134-143		((2R,3S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il) carbamato de terc-butilo	447	1,58

Ejemplo de referencia 134-144		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	463	1,67
Ejemplo de referencia 134-145		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	513	1,82
Ejemplo de referencia 134-146		terc-butyl ((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	474	1,42
Ejemplo de referencia 134-147		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	474	1,37
Ejemplo de referencia 134-148		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	488	1,48
Ejemplo de referencia 134-149		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	462	1,34

Ejemplo de referencia 134-150		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino) piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino) hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	476	1,45
Ejemplo de referencia 134-151		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino) piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	490	1,54
Ejemplo de referencia 134-152		((2R,3S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2 H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	530	1,52
Ejemplo de referencia 134-153		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	546	1,44
Ejemplo de referencia 134-154		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	560	1,53
Ejemplo de referencia 134-155		((2R,3S)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	530	1,52

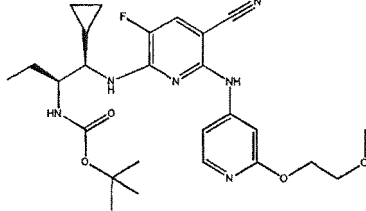
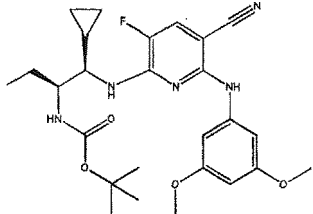
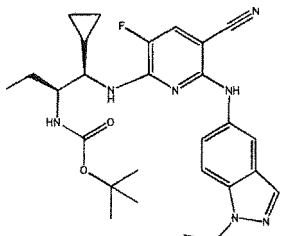
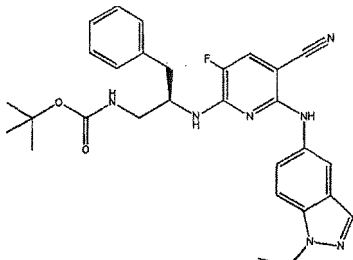
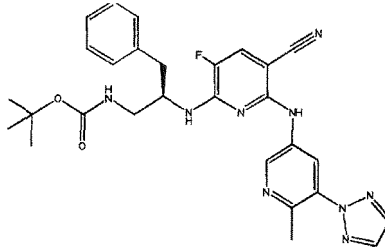
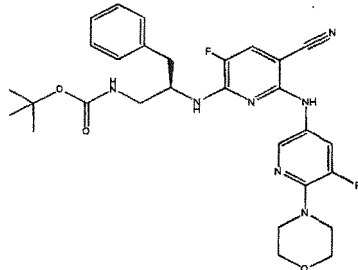
Ejemplo de referencia 134-156		((3S,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-3-il)carbamato de terc-butilo	542	1,58
Ejemplo de referencia 134-157		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	546	1,44
Ejemplo de referencia 134-158		((2S,3S)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo	558	1,54
Ejemplo de referencia 134-159		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	524	1,66
Ejemplo de referencia 134-160		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	524	1,69
Ejemplo de referencia 134-161		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	544	1,75

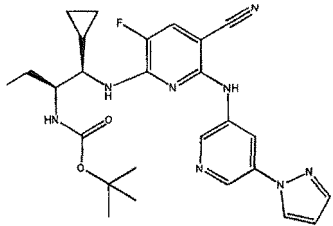
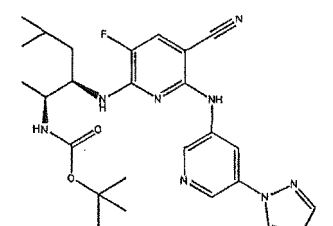
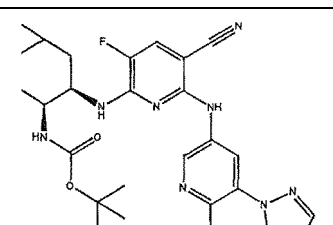
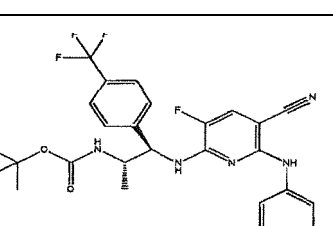
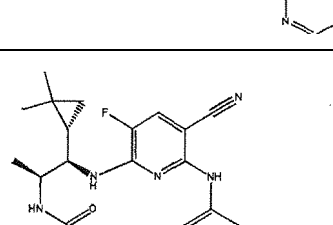
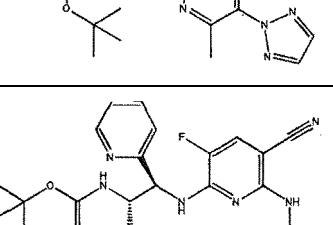
Ejemplo de referencia 134-162		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil) carbamato de terc-butilo	523	1,70
Ejemplo de referencia 134-163		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-1-fenilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	513	1,45
Ejemplo de referencia 134-164		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-1-fenilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	544	1,73
Ejemplo de referencia 134-165		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-fenilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	566	1,80
Ejemplo de referencia 134-166		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-fenilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	559	1,78
Ejemplo de referencia 134-167		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-fenilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	460 (+H-Boc)	1,74

Ejemplo de referencia 134-168		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ylamino)piridin-2-yl)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-yl)carbamato de terc-butilo	543	1,44
Ejemplo de referencia 134-169		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-yl)carbamato de terc-butilo	574	1,71
Ejemplo de referencia 134-170		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-yl)carbamato de terc-butilo	490 (+H-Boc)	1,72
Ejemplo de referencia 134-171		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-ilmopiridin-2-yl)amino)-1-mofohmopiridin-3-(4-metoxifenil)propan-2-yl)carbamato de terc-butilo	596	1,77
Ejemplo de referencia 134-172		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-yl)carbamato de terc-butilo	560	1,77

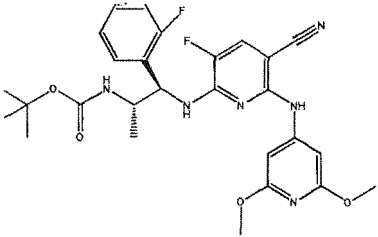
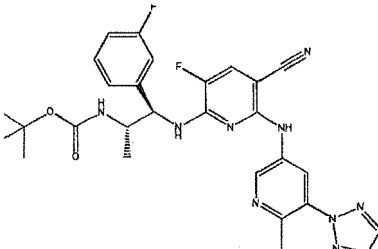
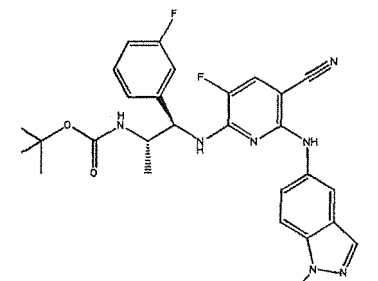
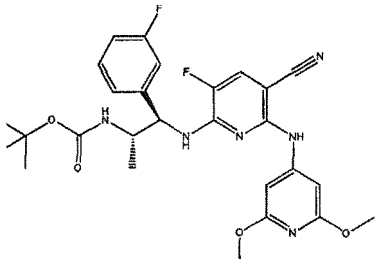
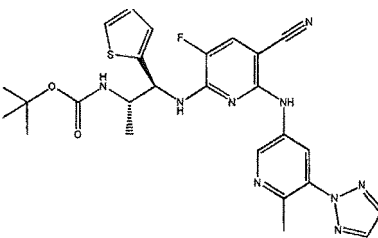
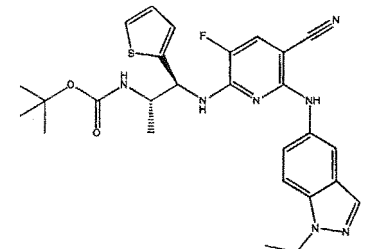
Ejemplo de referencia 134-173		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	587	1,76
Ejemplo de referencia 134-174		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-y))amino)piridin-2-il)amino)-5-(metiltio)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	542	1,61
Ejemplo de referencia 134-175		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-(metiltio)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	564	1,61
Ejemplo de referencia 134-176		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-(metiltio)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	535	1,26
Ejemplo de referencia 134-177		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-(metiltio)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	520	1,74
Ejemplo de referencia 134-178		((3R,4S)-4-((6-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)biciclo[4.1.0]heptan-3-il)carbamato de terc-butilo	505	1,66

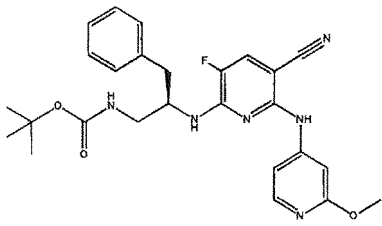
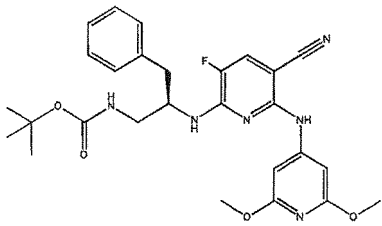
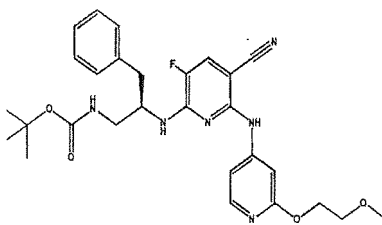
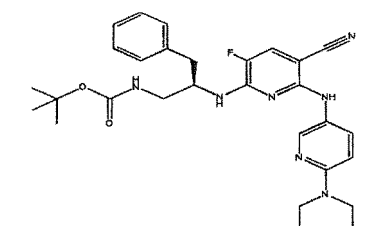
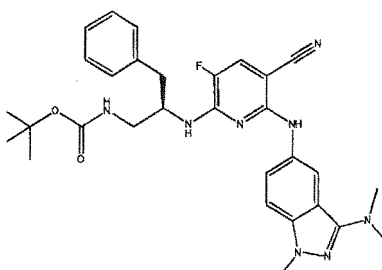
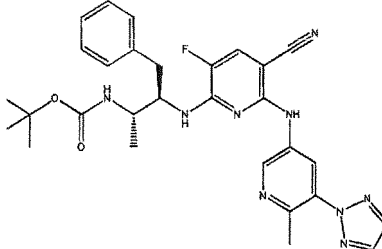
Ejemplo de referencia 134-179		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	612	1,85
Ejemplo de referencia 134-180		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	591	2,03
Ejemplo de referencia 134-181		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-fenilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	523	1,93
Ejemplo de referencia 134-182		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	553	1,89
Ejemplo de referencia 134-183		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il) carbamato de terc-butilo	522	1,68
Ejemplo de referencia 134-184		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	544	1,74

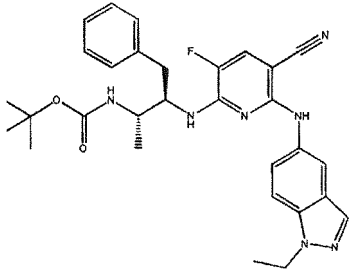
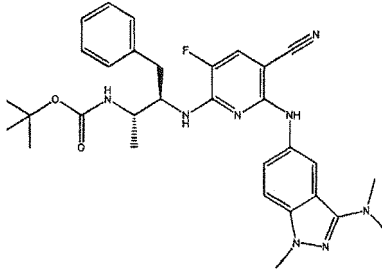
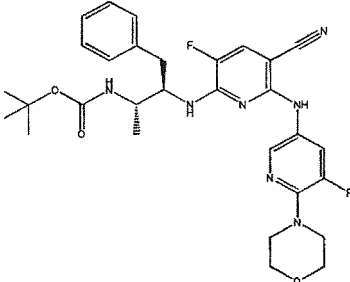
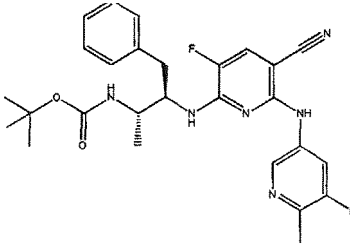
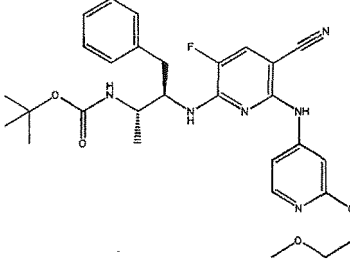
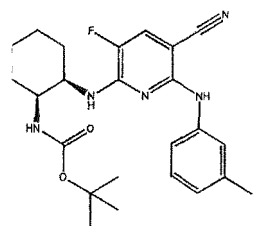
Ejemplo de referencia 134-185		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	515	1,41
Ejemplo de referencia 134-186		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	500	1,86
Ejemplo de referencia 134-187		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	508	1,75
Ejemplo de referencia 134-188		(2-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	548	1,60
Ejemplo de referencia 134-189		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	562	1,51
Ejemplo de referencia 134-190		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	548	1,60

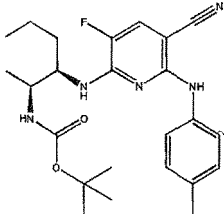
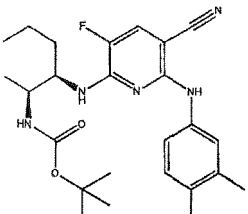
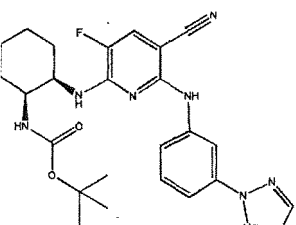
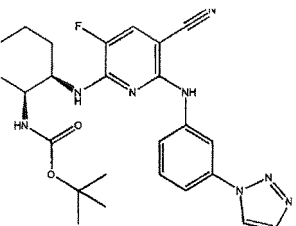
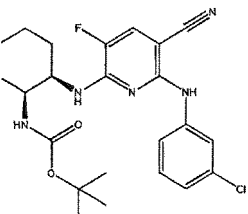
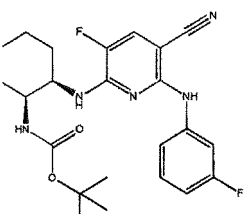
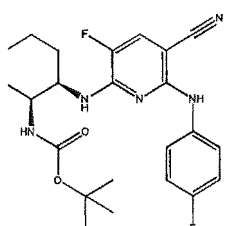
Ejemplo de referencia 134-191		((1R,2S)-1-((6-((5-(1H-pirazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilbutan-2-yl)carbamato de terc-butilo	507	1,63
Ejemplo de referencia 134-192		((3S,4R)-4-((6-((5-(1H-pirazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-yl)amino)biciclo[4.1.0]heptan-3-yl)carbamato de terc-butilo	505	1,66
Ejemplo de referencia 134-193		((3S,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)biciclo[4.1.0]heptan-3-yl)carbamato de terc-butilo	520	1,70
Ejemplo de referencia 134-194		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ylamino)piridin-2-yl)amino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-yl)carbamato de terc-butilo	581	1,63
Ejemplo de referencia 134-195		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-1-((S)-2,2-dimetilciclopropil)propan-2-yl)carbamato de terc-butilo	536	1,75
Ejemplo de referencia 134-196		((1S,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-(piridin-2-yl)propan-2-yl)carbamato de terc-butilo	531	1,47

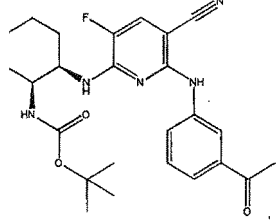
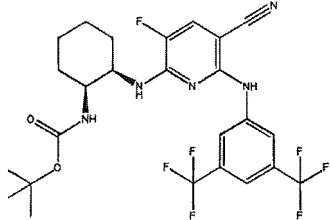
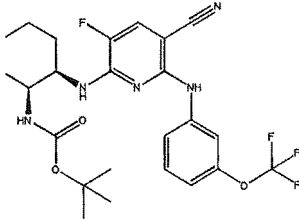
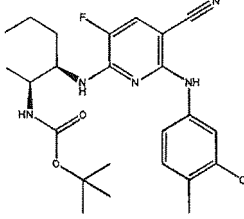
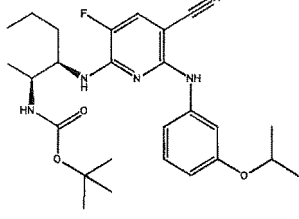
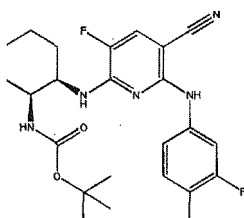
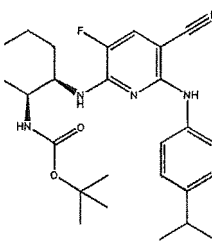
Ejemplo de referencia 134-197		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	473	1,68
Ejemplo de referencia 134-198		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	555	1,87
Ejemplo de referencia 134-199		((1S,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	545	1,46
Ejemplo de referencia 134-200		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-5-ilamino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	477	1,33
Ejemplo de referencia 134-201		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	562	1,73
Ejemplo de referencia 134-202		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	548	1,79

Ejemplo de referencia 134-203		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	541	1,91
Ejemplo de referencia 134-204		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il) carbamato de terc-butilo	562	1,70
Ejemplo de referencia 134-205		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	548	1,79
Ejemplo de referencia 134-206		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	541	1,89
Ejemplo de referencia 134-207		((1S,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	550	1,70
Ejemplo de referencia 134-208		((1S,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	536	1,77

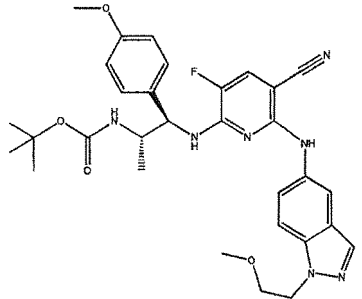
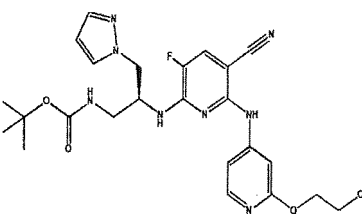
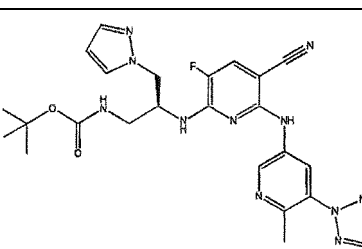
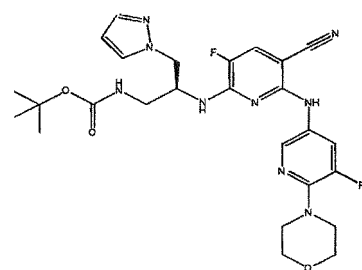
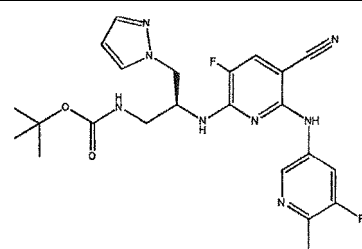
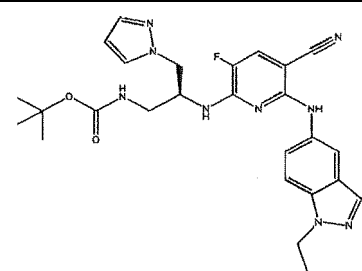
Ejemplo de referencia 134-209		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-metoxipiridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	ND	ND
Ejemplo de referencia 134-210		(2-((5-ciano-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	541	1,75
Ejemplo de referencia 134-211		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	555	1,20
Ejemplo de referencia 134-212		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	566	1,20
Ejemplo de referencia 134-213		(2-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	577	1,58
Ejemplo de referencia 134-214		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	558	1,72

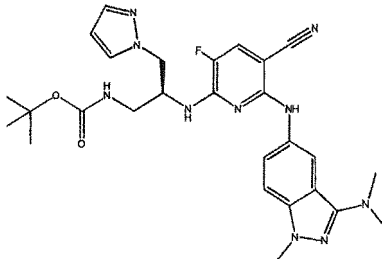
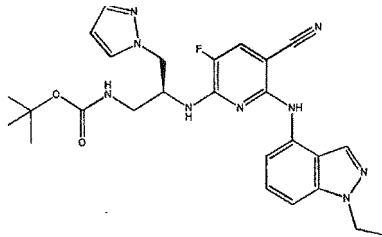
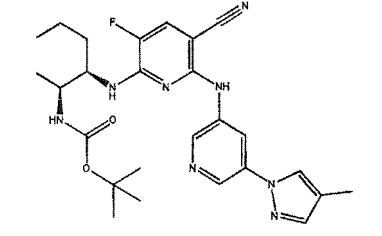
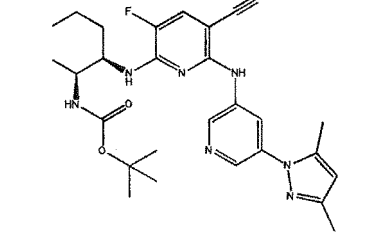
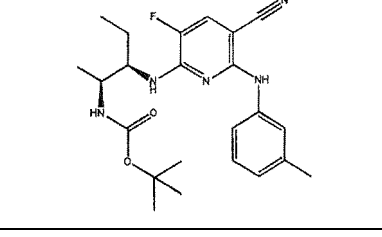
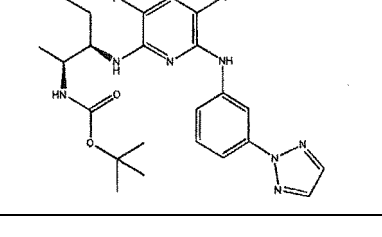
Ejemplo de referencia 134-215		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	544	1,77
Ejemplo de referencia 134-216		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	573	1,77
Ejemplo de referencia 134-217		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	580	1,75
Ejemplo de referencia 134-218		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	507	1,70
Ejemplo de referencia 134-219		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	551	1,43
Ejemplo de referencia 134-220		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(m-tolilamino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	440	1,96

Ejemplo de referencia 134-221		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-(p-tolilamino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	440	1,96
Ejemplo de referencia 134-222		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((3,4-dimetilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	454	2,03
Ejemplo de referencia 134-223		((1S,2R)-2-((6-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	493	1,85
Ejemplo de referencia 134-224		((1S,2R)-2-((6-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	493	1,61
Ejemplo de referencia 134-225		((1S,2R)-2-((6-((3-clorofenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	460 462	1,99
Ejemplo de referencia 134-226		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-fluorofenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	444	1,90
Ejemplo de referencia 134-227		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((4-fluorofenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	444	1,87

Ejemplo de referencia 134-228		((1S,2R)-2-((6-((3-acetilfenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	468	1,74
Ejemplo de referencia 134-229		((1S,2R)-2-((6-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	561	2,16
Ejemplo de referencia 134-230		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	510	2,04
Ejemplo de referencia 134-231		((1S,2R)-2-((6-((3-cloro-4-metilfenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	474	2,09
Ejemplo de referencia 134-232		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((3-isopropoxifenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	484	2,01
Ejemplo de referencia 134-233		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((3,4-difluorofenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	462	1,92
Ejemplo de referencia 134-234		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((4-isopropilfenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	468	2,11

Ejemplo de referencia 134-235		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((4-isopropoxifenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	484	1,98
Ejemplo de referencia 134-236		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((3-etilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	454	2,04
Ejemplo de referencia 134-237		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	584	1,78
Ejemplo de referencia 134-238		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	577	1,77
Ejemplo de referencia 134-239		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo de terc-butilo	513	1,73
Ejemplo de referencia 134-240		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	578	1,74

Ejemplo de referencia 134-241		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	590	1,71
Ejemplo de referencia 134-242		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il) amino)piridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	545	1,00
Ejemplo de referencia 134-243		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	552	1,23
Ejemplo de referencia 134-244		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	574	1,32
Ejemplo de referencia 134-245		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	503	1,18
Ejemplo de referencia 134-246		(2-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil) carbamato de (S)-terc-butilo	538	1,34

Ejemplo de referencia 134-247		(2-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	567	1,31
Ejemplo de referencia 134-248		(2-((5-ciano-6-((1-etil-1H-imidazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	538	1,42
Ejemplo de referencia 134-249		((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	507	1,65
Ejemplo de referencia 134-250		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	521	1,62
Ejemplo de referencia 134-251		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-(m-tolilamino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	428	1,89
Ejemplo de referencia 134-252		((2S,3R)-3-((6-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	481	1,84

Ejemplo de referencia 134-253		((2S,3R)-3-((6-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-yl)amino)pentan-2-yl) carbamato de terc-butilo	481	1,60
Ejemplo de referencia 134-254		((2S,3R)-3-((5-ciano-6-((3,4-dimetilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)pentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	442	1,95
Ejemplo de referencia 134-255		((2S,3R)-3-((6-((3-acetilfenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-yl)amino)pentan-2-yl) carbamato de terc-butilo	456	1,72
Ejemplo de referencia 134-256		((1R,2S)-1-((6-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	493	1,84
Ejemplo de referencia 134-257		((1R,2S)-1-((6-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	493	1,61
Ejemplo de referencia 134-258		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3,4-dimetilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-yl) carbamato de terc-butilo	454	1,96
Ejemplo de referencia 134-259		((1R,2S)-1-((6-((3-acetilfenil)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	468	1,73

Ejemplo de referencia 134-260		((1S,2R)-2-((6-((5-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	527 529	1,76
Ejemplo de referencia 134-261		Mezcla de (3-(benciloxi)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo (1S,2S,3S),(1R,2R,3R)	614	1,78
Ejemplo de referencia 134-262		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-(piridin-3-ilamino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il) carbamato de terc-butilo	441	1,23
Ejemplo de referencia 134-263		((1R,2S)-1-((5-ciano-il) amino)piridin-2-il)amino)-1-3-fluoro-6-((5-fluoropiridin-3-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	459	1,64
Ejemplo de referencia 134-264		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	489	1,79
Ejemplo de referencia 134-265		((1S,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	572	1,78

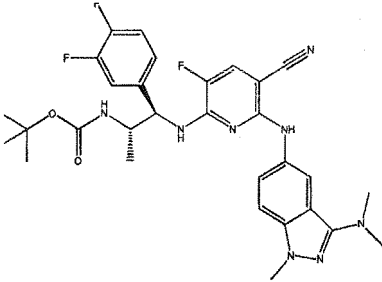
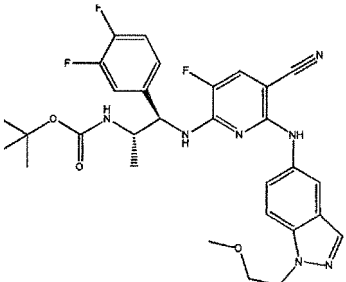
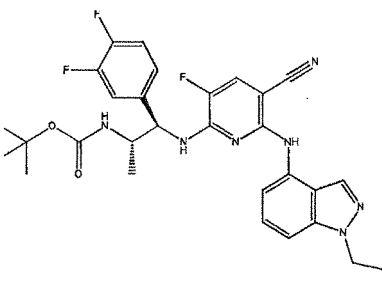
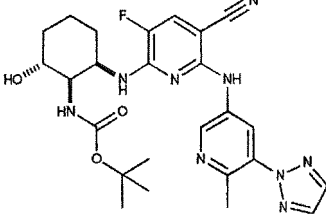
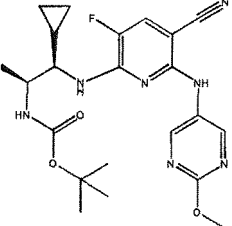
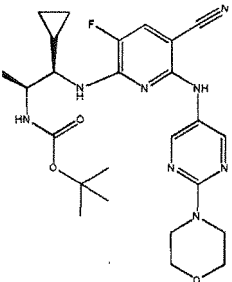
Ejemplo de referencia 134-266		((1S,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	536	1,82
Ejemplo de referencia 134-267		((1S,2S)-1-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	565	1,77
Ejemplo de referencia 134-268		((1S,2S)-1-(5-clorotiofen-2-il)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	606	1,90
Ejemplo de referencia 134-269		((1S,2S)-1-(5-clorotiofen-2-il)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	570	1,94
Ejemplo de referencia 134-270		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	584	1,80
Ejemplo de referencia 134-271		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	548	1,83

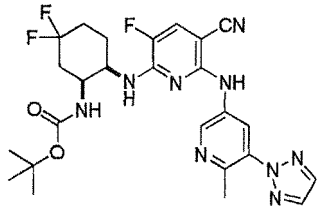
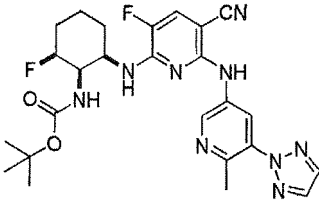
Ejemplo de referencia 134-272		((1S,2R)-2-((6-((5-acetil-6-metoxipiridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	499	1,76
Ejemplo de referencia 134-273		((1S,2R)-2-((6-((5-acetil-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	498	1,50
Ejemplo de referencia 134-274		((1S,2R)-2-((6-((5-acetil-6-morfolinpiridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	554	1,63
Ejemplo de referencia 134-275		((1S,2R)-2-((6-((5-acetil-6-metilpiridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	483	1,43
Ejemplo de referencia 134-276		((1R,2S)-1-((6-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	507	1,64
Ejemplo de referencia 134-277		((1R,2S)-1-((6-((5-(4-chbro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	527 529	1,74

Ejemplo de referencia 134-278		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	495	1,64
Ejemplo de referencia 134-279		((2S,3R)-3-((6-((5-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	515 517	1,74
Ejemplo de referencia 134-280		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	521	1,75
Ejemplo de referencia 134-281		(2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentil)carbamato de (R)-terc-butilo	509	1,75
Ejemplo de referencia 134-282		((2S,3R)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	523	1,80
Ejemplo de referencia 134-283		((3R,4R)-4-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	509	1,41
Ejemplo de referencia 134-284		Mezcla de (5-(benziloxy)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1S,2R,5R),(1R,2S,5S)	614	1,80

Ejemplo de referencia 134-285		Mezcla de (2-(benciloxi)-6-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo (1R,2R,6R),(1S,2S,6S)	614	1,80
Ejemplo de referencia 134-286		Mezcla de (2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-hidroxiciclohexil) carbamato de terc-butilo (1S,2R,5R),(1R,2S,5S)	614	1,80
Ejemplo de referencia 134-287		terc-butyl ((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	526	1,54
Ejemplo de referencia 134-288		((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((5-(4,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	540	1,59
Ejemplo de referencia 134-289		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((5-(4,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	540	1,56
Ejemplo de referencia 134-290		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	508	1,71

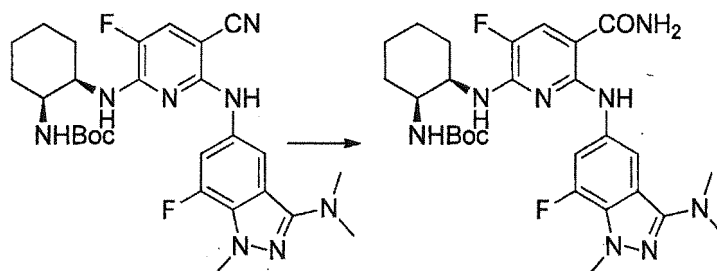
Ejemplo de referencia 134-291		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-4-il) amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	494	1,70
Ejemplo de referencia 134-292		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	544	1,74
Ejemplo de referencia 134-293		(1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	595	1,82
Ejemplo de referencia 134-294		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	594	1,76
Ejemplo de referencia 134-295		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	566	1,86
Ejemplo de referencia 134-296		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	580	1,78

Ejemplo de referencia 134-297		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	595	1,82
Ejemplo de referencia 134-298		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	596	1,76
Ejemplo de referencia 134-299		((1R,2S)-1-((5-ciano-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	564	1,85
Ejemplo de referencia 134-300		Mezcla de (2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-6-hidroxyciclohexil)carbamato de terc-butilo (1R,2R,6R),(1S,2S,6S)	614	1,80
Ejemplo de referencia 134-301		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-metoxipirimidina-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	458	1,49
Ejemplo de referencia 134-302		((1R,2S)-1-((5-ciano-3-fluoro-6-((2-morfolinipirimidin-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	513	1,56

Ejemplo de referencia 134-303		Mezcla de (2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5,5-difluorociclohexil)carbamato de terc-butilo (1S,2R),(1R,2S)	544	1,62
Ejemplo de referencia 134-304		Mezcla de (2-((5-ciano-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-6-fluorociclohexil)carbamato de terc-butilo (1R,2R,6S),(1S,2S,6R)	614	1,80

Ejemplo de referencia 135

[Fórmula 154]



5

Se añadieron una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (0,512 ml) y una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (0.29 ml) a una solución mezcla de DMSO/EtOH (3 ml/3 ml) que contenía ((1S,2R)-2-((5-ciano-6-((3-dimetilamino-7-fluoro-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (277 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y un sólido se recogió por filtración. Se obtuvo de esta manera, un sólido de color amarillo de ((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((3-dimetilamino)-7-fluoro-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (283 mg).

10

EM (IEN m/z): 559 (M+H)

15

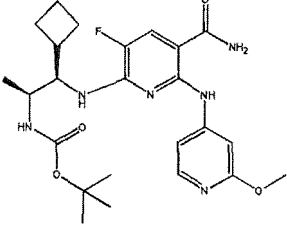
TR (min): 1,72

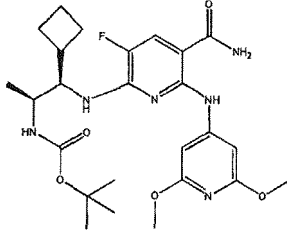
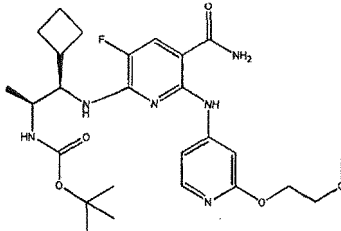
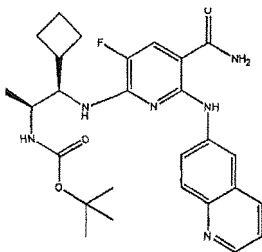
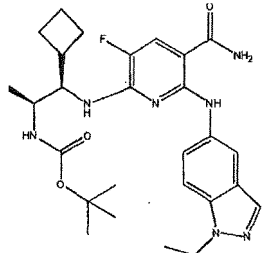
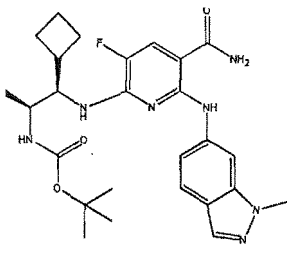
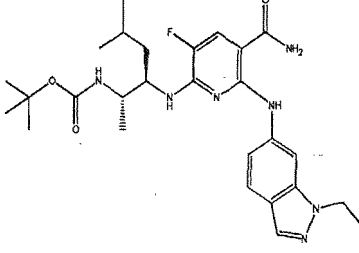
Ejemplo de referencia 136

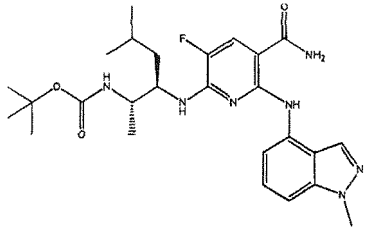
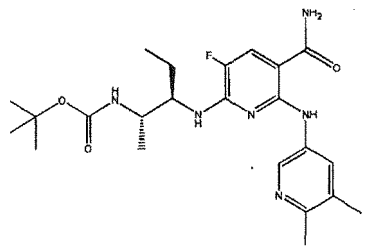
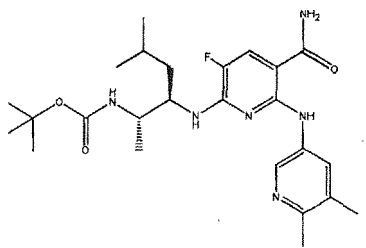
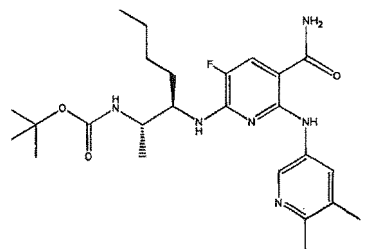
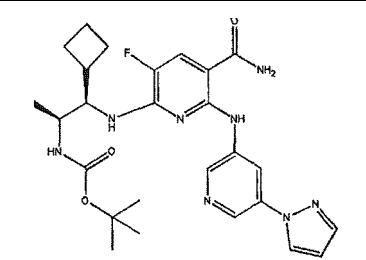
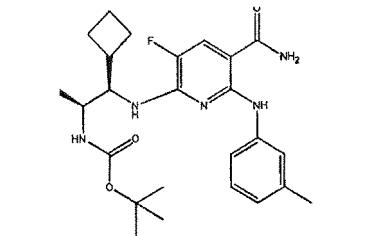
Los compuestos mostrados en la tabla 2 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 135.

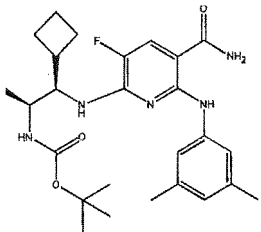
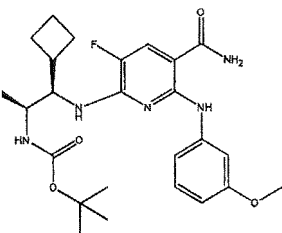
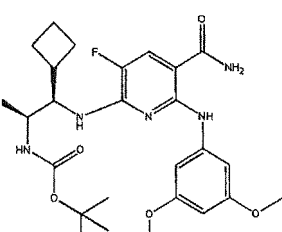
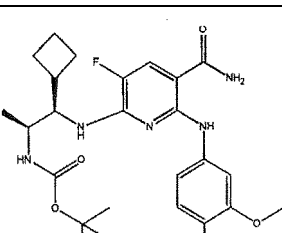
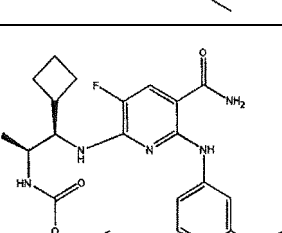
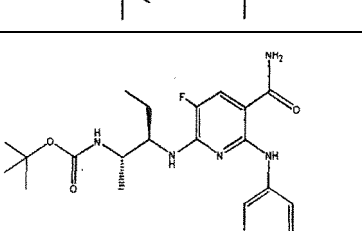
20

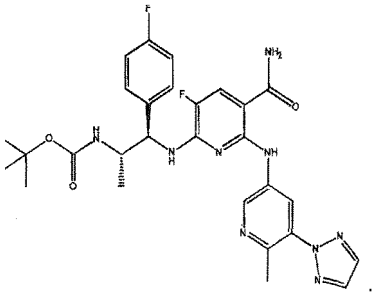
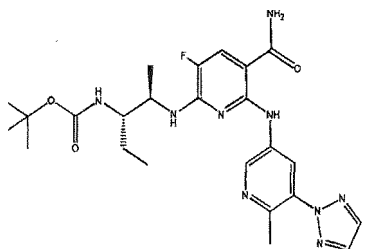
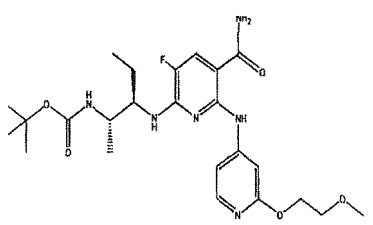
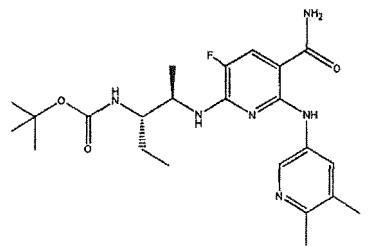
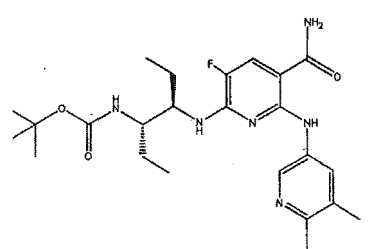
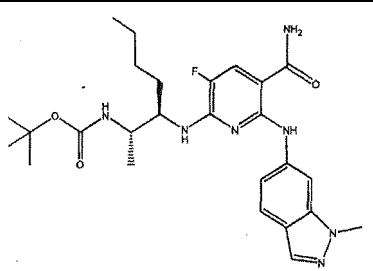
[Tabla 2]

Ejemplo de referencia	Estructura	Nombre del compuesto	EM (IEN m/z): (M+H)	TR (min)
Ejemplo de referencia 136-1		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-metoxipiridin-4-il) amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	489	1,11

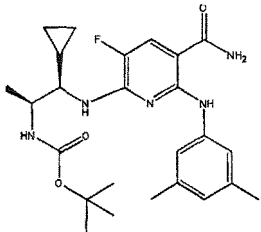
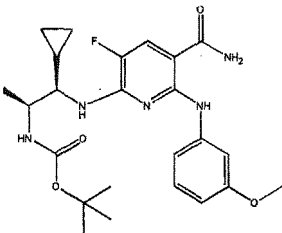
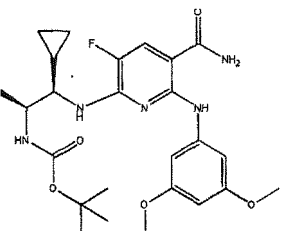
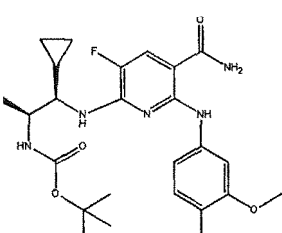
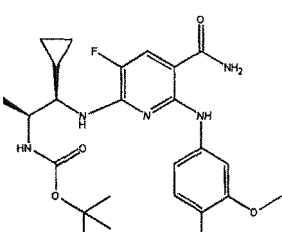
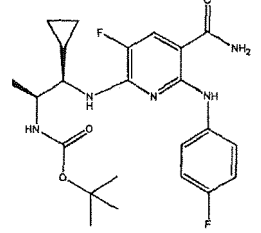
Ejemplo de referencia 136-2		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((2,6-dimethoxypyridin-4-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-cyclobutylpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	519	1,70
Ejemplo de referencia 136-3		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-methoxyethoxy)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-1-cyclobutylpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	433	1,16
Ejemplo de referencia 136-4		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(quinolin-6-ylamino)pyridin-2-yl)amino)-1-cyclobutylpropan-2-yl) carbamate de terc-butilo	509	1,17
Ejemplo de referencia 136-5		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-ethyl-1H-indazol-5-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-cyclobutylpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	526	1,59
Ejemplo de referencia 136-6		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-6-yl) amino)pyridin-2-yl)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	512	1,52
Ejemplo de referencia 136-7		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-6-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	528	1,68

Ejemplo de referencia 136-8		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-4-il) amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	514	1,71
Ejemplo de referencia 136-9		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	461	1,10
Ejemplo de referencia 136-10		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	489	1,24
Ejemplo de referencia 136-11		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo	489	1,25
Ejemplo de referencia 136-12		((1R,2S)-1-((6-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	525	1,53
Ejemplo de referencia 136-13		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(m-tolilamino)piridin-2-il) amino)-1-ciclobutilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	472	1,89

Ejemplo de referencia 136-14		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,5-dimethylphenyl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-cyclobutylpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	486	1,98
Ejemplo de referencia 136-15		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-metoxifenil)amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclobutilpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	488	1,78
Ejemplo de referencia 136-16		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-ciclobutilpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	518	1,76
Ejemplo de referencia 136-17		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,4-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-ciclobutilpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	518	1,61
Ejemplo de referencia 136-18		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-metoxi-4-metilfenil) amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclobutilpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	502	1,85
Ejemplo de referencia 136-19		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)pentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	514	1,44

Ejemplo de referencia 136-20		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-1-(4-fluorofenil)propan-2-il) carbamato de terc-butilo	580	1,60
Ejemplo de referencia 136-21		((2R,3S)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	514	1,48
Ejemplo de referencia 136-22		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	507	1,12
Ejemplo de referencia 136-23		((2R,3S)-2-((5-carbamoyl-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-3-il) carbamato de terc-butilo	461	1,10
Ejemplo de referencia 136-24		((3S,4R)-4-((5-carbamoyl-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-3-il) carbamato de terc-butilo	475	1,16
Ejemplo de referencia 136-25		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino)piridin-2-il)amino)heptan-2-il) carbamato de terc-butilo	514	1,63

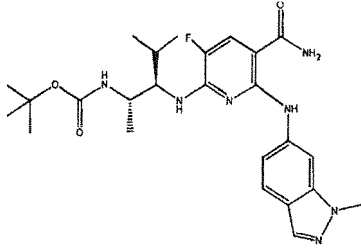
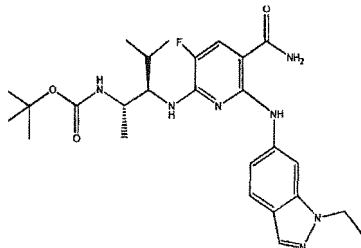
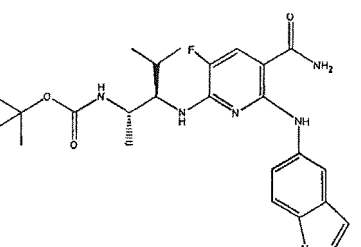
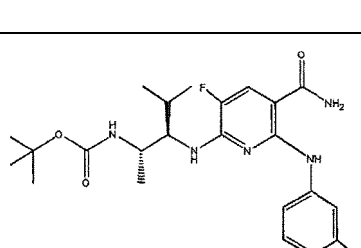
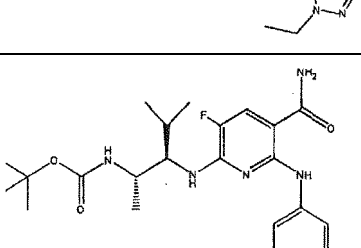
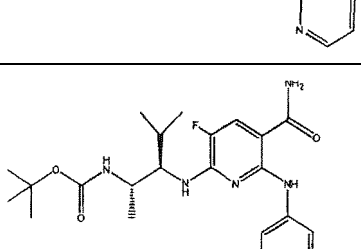
Ejemplo de referencia 136-26		((2R,3S)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	486	1,50
Ejemplo de referencia 136-27		((2R,3S)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il) carbamato de terc-butilo	486	1,44
Ejemplo de referencia 136-28		((2R,3S)-2-((5-carbamoyl-6-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	473	1,20
Ejemplo de referencia 136-29		((2R,3S)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	507	1,16
Ejemplo de referencia 136-30		((3S,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-3-il)carbamato de terc-butilo	521	1,19
Ejemplo de referencia 136-31		((1R,2SH)-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(m-tolilamino)piridin-2-il) amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	458	1,78

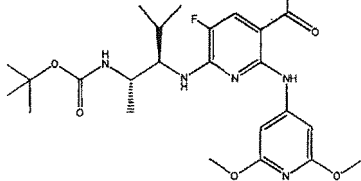
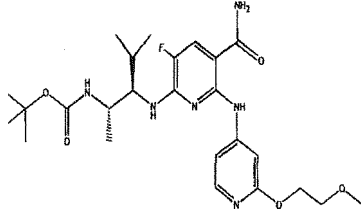
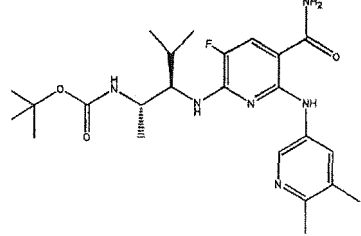
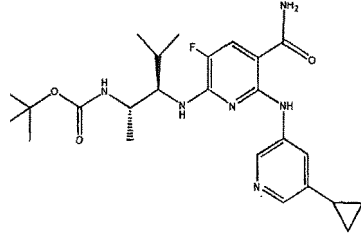
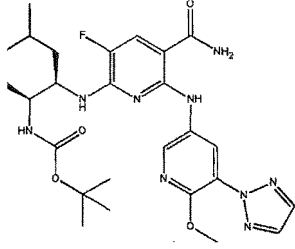
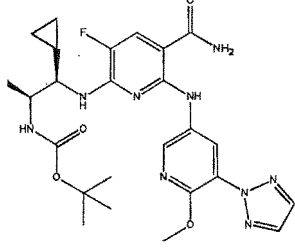
Ejemplo de referencia 136-32		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,5-dimethylphenyl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-cyclopropylpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	472	1,87
Ejemplo de referencia 136-33		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-metoxifenil)amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	474	1,68
Ejemplo de referencia 136-34		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	504	1,67
Ejemplo de referencia 136-35		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,4-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	504	1,52
Ejemplo de referencia 136-36		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-metoxi-4-metilfenil) amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	488	1,79
Ejemplo de referencia 136-37		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((4-fluorofenil)amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	462	1,70

Ejemplo de referencia 136-38		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,4-difluorofenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	480	1,76
Ejemplo de referencia 136-39		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((4-fluorofenil)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	478	1,81
Ejemplo de referencia 136-40		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,4-difluorofenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	494	1,86
Ejemplo de referencia 136-41		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	493	1,61
Ejemplo de referencia 136-42		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	507	1,72
Ejemplo de referencia 136-43		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	481	1,61

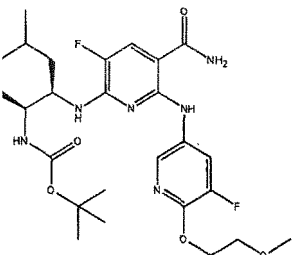
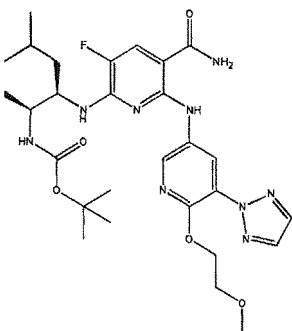
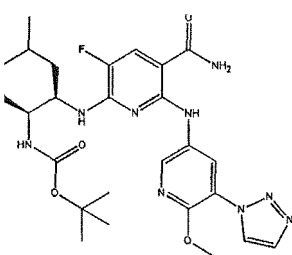
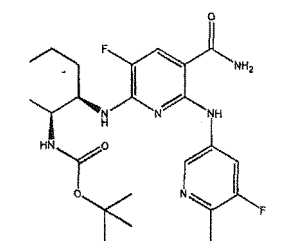
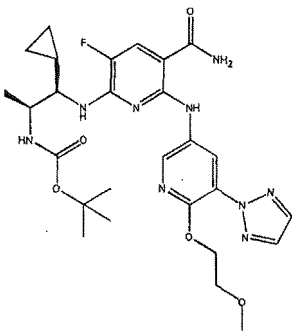
Ejemplo de referencia 136-44		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	495	1,69
Ejemplo de referencia 136-45		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	509	1,77
Ejemplo de referencia 136-46		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	530	1,56
Ejemplo de referencia 136-47		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	530	1,47
Ejemplo de referencia 136-48		((2S,3R)-3-((6-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo	527	1,61
Ejemplo de referencia 136-49		((2S,3R)-3-((6-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	527	1,60

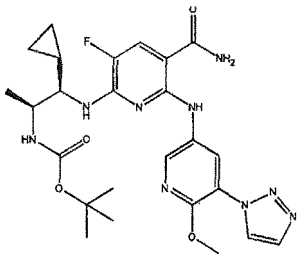
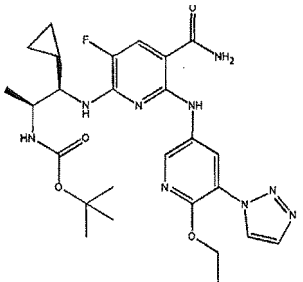
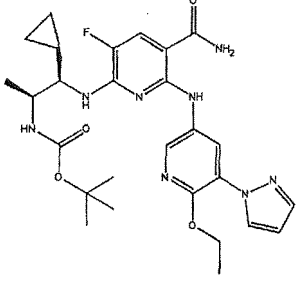
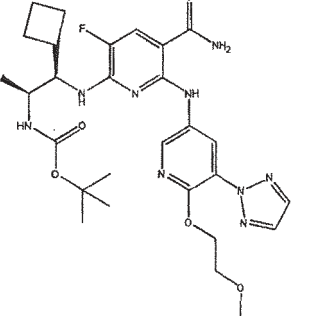
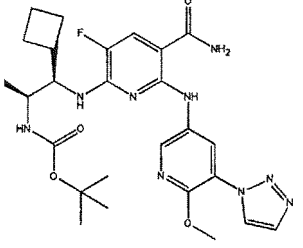
Ejemplo de referencia 136-50		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morpholinopiridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	548	1,48
Ejemplo de referencia 136-51		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morpholinopiridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	562	1,59
Ejemplo de referencia 136-52		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morpholinopiridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-4-metilpentan-2-il) carbamato de terc-butilo	550	1,61
Ejemplo de referencia 136-53		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-4-metilpentan-2-il) carbamato de terc-butilo	528	1,55
Ejemplo de referencia 136-54		((2S,3R)-3-((6-((5-(1H-pirazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-4-metilpentan-2-il) carbamato de terc-butilo	513	1,53

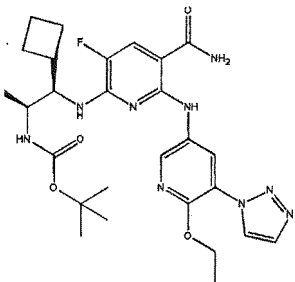
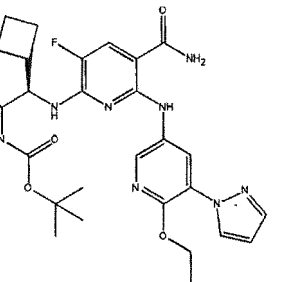
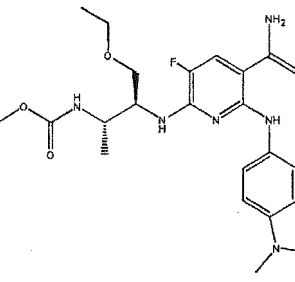
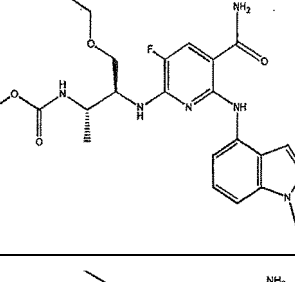
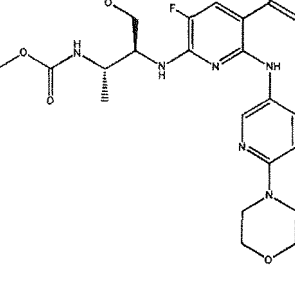
Ejemplo de referencia 136-55		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	500	1,53
Ejemplo de referencia 136-56		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-6-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	514	1,61
Ejemplo de referencia 136-57		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	500	1,52
Ejemplo de referencia 136-58		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	514	1,60
Ejemplo de referencia 136-59		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il) carbamato de terc-butilo	497	1,20
Ejemplo de referencia 136-60		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-metoxipiridin-4-il) amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo	477	1,13

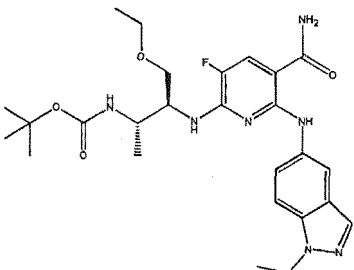
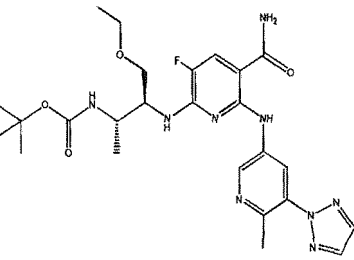
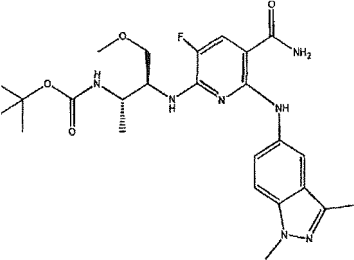
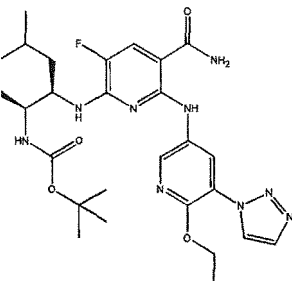
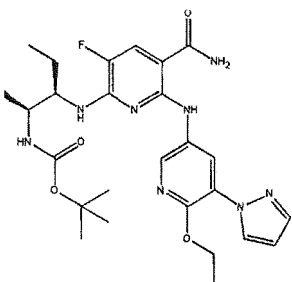
Ejemplo de referencia 136-61		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((2,6-dimethoxypyridin-4-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-4-methylpentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	507	1,70
Ejemplo de referencia 136-62		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-methoxyethoxy)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-4-methylpentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	521	1,18
Ejemplo de referencia 136-63		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((5,6-dimethylpyridin-3-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-4-methylpentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	475	1,18
Ejemplo de referencia 136-64		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((5-cyclopropylpyridin-3-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-4-methylpentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	487	1,22
Ejemplo de referencia 136-65		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-5-methylhexan-2-yl)carbamato de terc-butilo	558	1,66
Ejemplo de referencia 136-66		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-1-cyclopropylpropan-2-yl)carbamato de terc-butilo	542	1,52

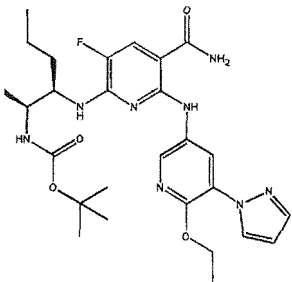
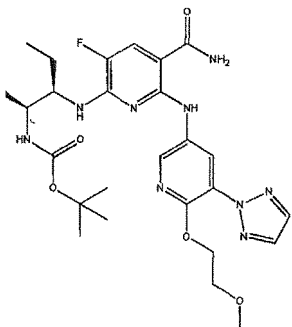
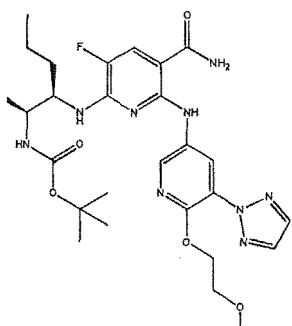
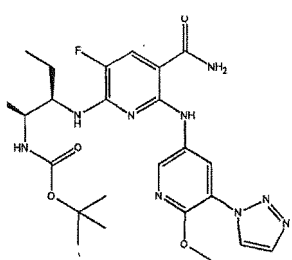
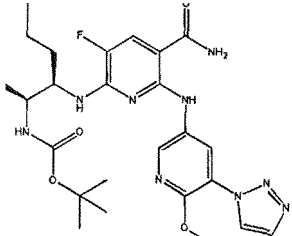
Ejemplo de referencia 136-67		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	556	1,61
Ejemplo de referencia 136-68		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino) piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	537	1,59
Ejemplo de referencia 136-69		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino) piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	551	1,69
Ejemplo de referencia 136-70		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino) piridin-2-il)amino)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	525	1,57
Ejemplo de referencia 136-71		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino) piridin-2-il)amino)hexan-2-il) carbamato de terc-butilo	539	1,66

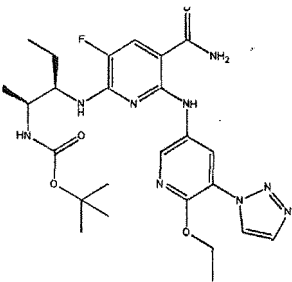
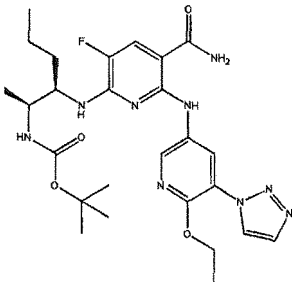
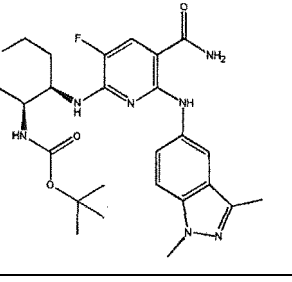
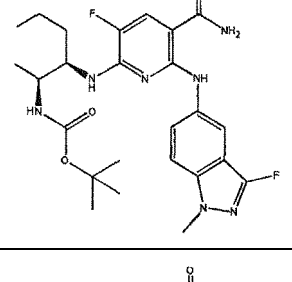
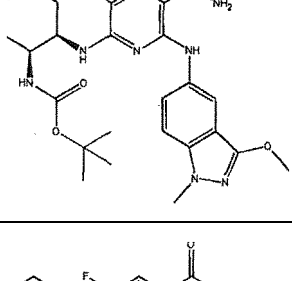
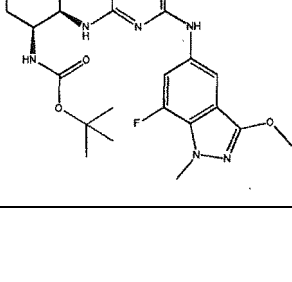
Ejemplo de referencia 136-72		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-5-methylhexan-2-yl)carbamato de terc-butilo	553	1,72
Ejemplo de referencia 136-73		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-(2-methoxyethoxy)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-5-methylhexan-2-yl)carbamato de terc-butilo	602	1,71
Ejemplo de referencia 136-74		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-5-methylhexan-2-yl) carbamato de terc-butilo	558	1,71
Ejemplo de referencia 136-75		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-yl)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	477	1,57
Ejemplo de referencia 136-76		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-(2-methoxyethoxy)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	586	1,55

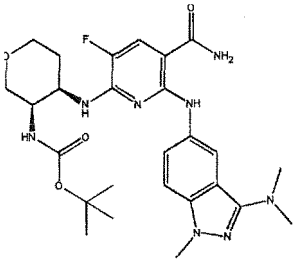
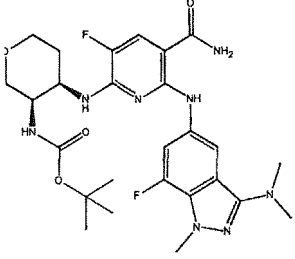
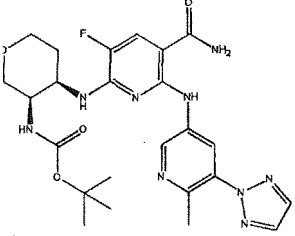
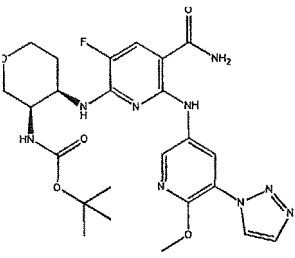
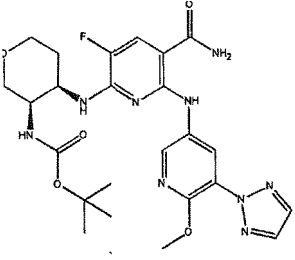
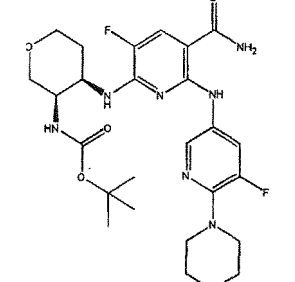
Ejemplo de referencia 136-77		((1R,2S)-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	542	1,56
Ejemplo de referencia 136-78		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((6-etoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	556	1,68
Ejemplo de referencia 136-79		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((6-etoxy-5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	555	1,85
Ejemplo de referencia 136-80	 il)amino) piridin-2-il)amino)-1-	((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	600	1,65
Ejemplo de referencia 136-81		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	556	1,66

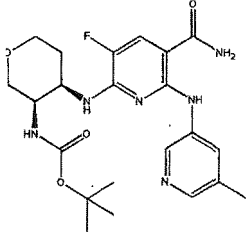
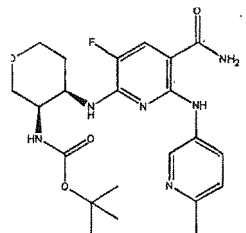
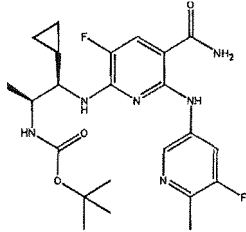
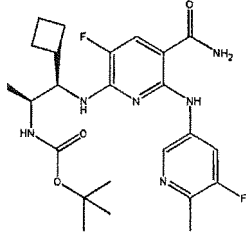
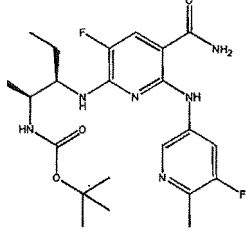
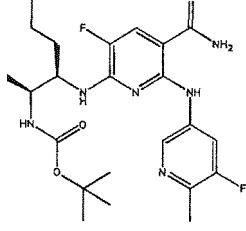
Ejemplo de referencia 136-82		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((6-ethoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-cyclobutylpropan-2-yl) carbamato de terc-butilo	570	1,77
Ejemplo de referencia 136-83		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((6-ethoxy-5-(1H-pirazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-cyclobutylpropan-2-yl) carbamato de terc-butilo	569	1,95
Ejemplo de referencia 136-84		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-4-etoxibutan-2-yl)carbamato de terc-butilo	516	1,53
Ejemplo de referencia 136-85		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-4-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-4-etoxibutan-2-yl)carbamato de terc-butilo	530	1,72
Ejemplo de referencia 136-86		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-4-etoxibutan-2-yl) carbamato de terc-butilo	566	1,62

Ejemplo de referencia 136-87		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-6-((1-ethyl-1H-indazol-5-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-4-ethoxybutan-2-yl)carbamato de terc-butilo	530	1,62
Ejemplo de referencia 136-88		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-4-ethoxybutan-2-yl)carbamato de terc-butilo	544	1,56
Ejemplo de referencia 136-89		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-4-metoxibutan-2-yl)carbamato de terc-butilo	516	1,49
Ejemplo de referencia 136-90		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-5-metilhexan-2-yl)carbamato de terc-butilo	572	1,84
Ejemplo de referencia 136-91		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((6-etoxi-5-(1H-pirazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)pentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	543	1,89

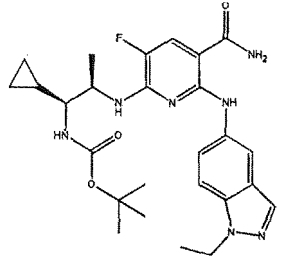
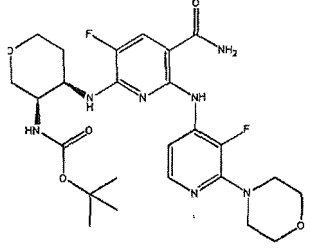
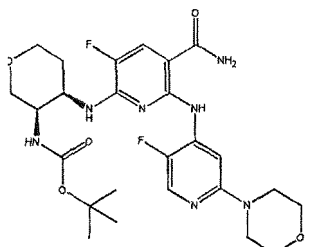
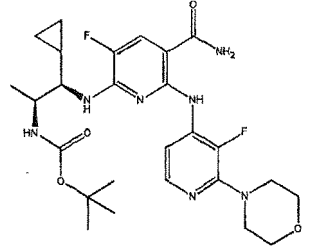
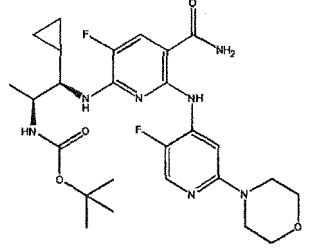
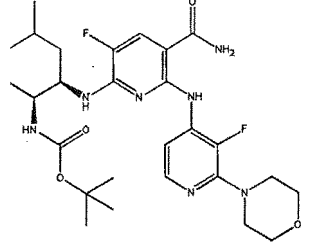
Ejemplo de referencia 136-92		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((6-ethoxy-5-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)hexan-2-yl)carbamato de terc-butilo	557	1,97
Ejemplo de referencia 136-93		terc-butil ((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-(2-methoxyethoxy)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)pentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	574	1,59
Ejemplo de referencia 136-94		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-(2-methoxyethoxy)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)hexan-2-yl)carbamato de terc-butilo	588	1,67
Ejemplo de referencia 136-95		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)pentan-2-yl)carbamato de terc-butilo	530	1,59
Ejemplo de referencia 136-96		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)hexan-2-yl)carbamato de terc-butilo	544	1,67

Ejemplo de referencia 136-97		((2S,3R)-3-((5-carbamoil-6-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	544	1,70
Ejemplo de referencia 136-98		((2S,3R)-3-((5-carbamoil-6-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	558	1,78
Ejemplo de referencia 136-99		((3R,4R)-4-((5-carbamoil-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino) tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	514	1,32
Ejemplo de referencia 136-100		((3R,4R)-4-((5-carbamoil-3-fluoro-6-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino) tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	518	1,44
Ejemplo de referencia 136-101		((3R,4R)-4-((5-carbamoil-3-fluoro-6-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino) tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	530	1,37
Ejemplo de referencia 136-102		((3R,4R)-4-((5-carbamoil-3-fluoro-6-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	548	1,52

Ejemplo de referencia 136-103		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-6-((3-(dimethylamino)-1-metil-1H-midazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	543	1,24
Ejemplo de referencia 136-104		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-6-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-midazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	561	1,41
Ejemplo de referencia 136-105		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	528	1,17
Ejemplo de referencia 136-106		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	544	1,22
Ejemplo de referencia 136-107		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	544	1,24
Ejemplo de referencia 136-108		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	550	1,30

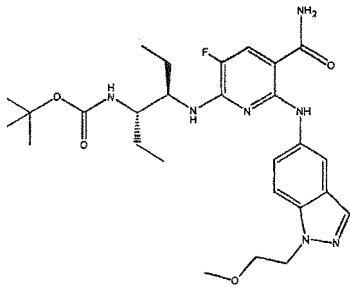
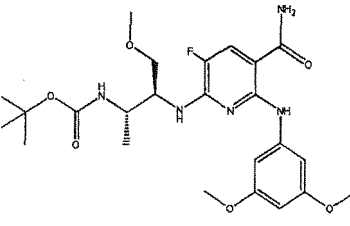
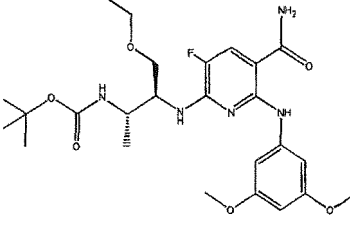
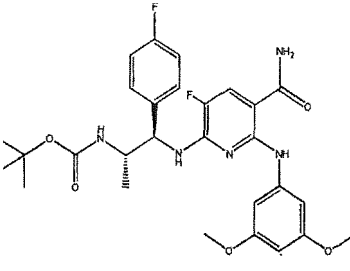
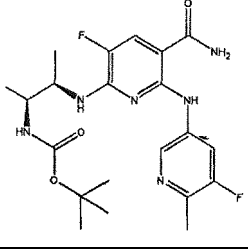
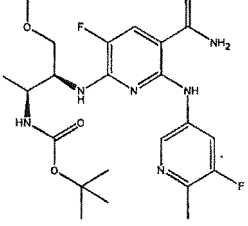
Ejemplo de referencia 136-109		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	461	0,88
Ejemplo de referencia 136-110		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	461	0,86
Ejemplo de referencia 136-111		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	477	1,55
Ejemplo de referencia 136-112		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	491	1,67
Ejemplo de referencia 136-113		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	465	1,43
Ejemplo de referencia 136-114		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	479	1,53

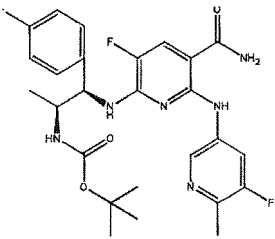
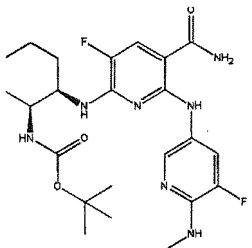
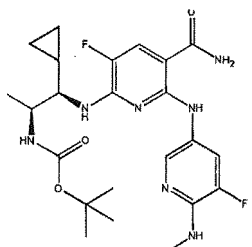
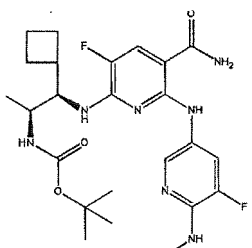
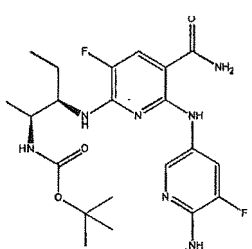
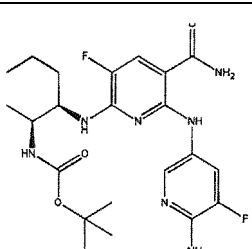
Ejemplo de referencia 136-115		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	493	1,61
Ejemplo de referencia 136-116		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino) tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	479	1,24
Ejemplo de referencia 136-117		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	526	1,48
Ejemplo de referencia 136-118		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil) carbamato de terc-butilo	548	1,54
Ejemplo de referencia 136-119		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	519	1,16
Ejemplo de referencia 136-120		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	504	1,67

Ejemplo de referencia 136-121		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((1-ethyl-1H-indazol-5-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	512	-
Ejemplo de referencia 136-122		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-fluoro-2-morfolinipiridin-4-yl)amino)piridin-2-yl)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	550	1,05
Ejemplo de referencia 136-123		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-2-morfolinipiridin-4-yl)amino)piridin-2-yl)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il) carbamato de terc-butilo	550	0,99
Ejemplo de referencia 136-124		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-fluoro-2-morfolinipiridin-4-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	548	1,21
Ejemplo de referencia 136-125		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-2-morfolinipiridin-4-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	548	1,15
Ejemplo de referencia 136-126		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-fluoro-2-morfolinipiridin-4-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-5-metilhexan-2-il) carbamato de terc-butilo	564	1,34

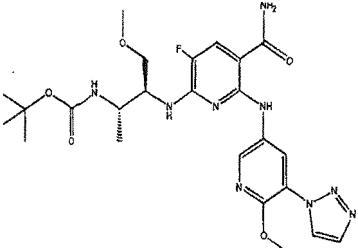
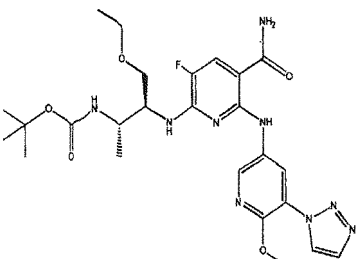
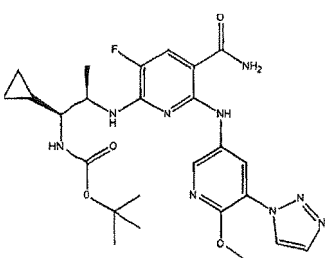
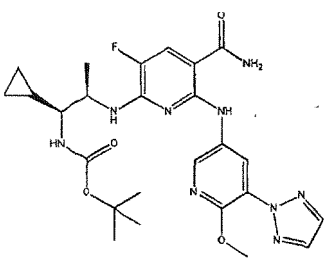
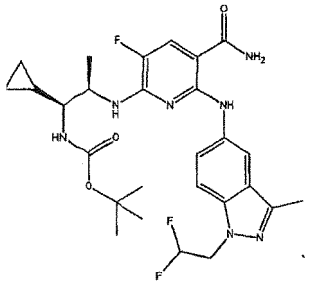
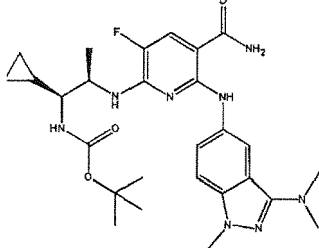
Ejemplo de referencia 136-127		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-2-morpholinopiridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il) carbamato de terc-butilo	564	1,26
Ejemplo de referencia 136-128		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morpholinopiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il) carbamato de terc-butilo	564	1,67
Ejemplo de referencia 136-129		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((6-(difluorometoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo	578	1,67
Ejemplo de referencia 136-130		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morpholinopiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	536	1,51
Ejemplo de referencia 136-131		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morpholinopiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	550	1,59

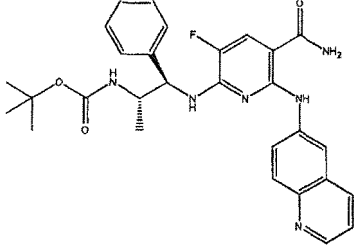
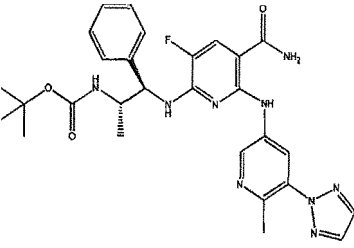
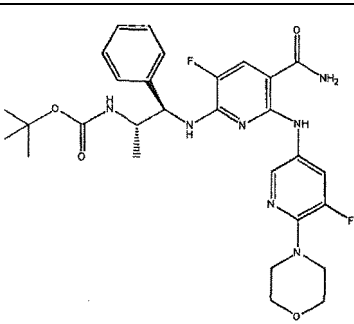
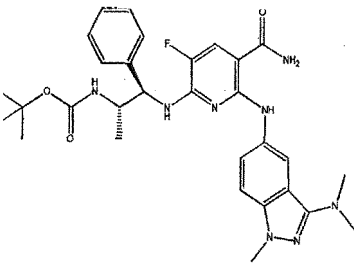
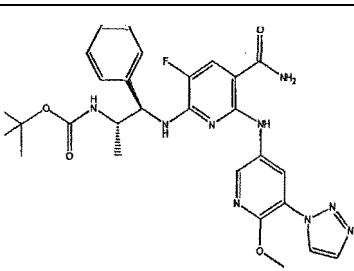
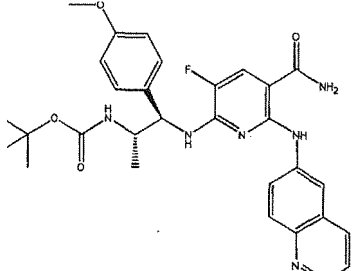
Ejemplo de referencia 136-132		(2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentil)carbamato de (R)-terc-butilo	550	1,63
Ejemplo de referencia 136-133		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-yl)amino)piridin-2-il)amino)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo	564	1,69
Ejemplo de referencia 136-134		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-1-ciclohexilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	568	1,67
Ejemplo de referencia 136-135		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclohexilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	554	1,75
Ejemplo de referencia 136-136		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	542	1,45

Ejemplo de referencia 136-137		((3S,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-(2-methoxyethyl)-1H-indazol-5-yl)amino)piridin-2-yl)amino) hexan-3-yl)carbamato de terc-butilo	544	1,50
Ejemplo de referencia 136-138		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-6-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-4-methoxybutan-2-yl)carbamato de terc-butilo	508	1,58
Ejemplo de referencia 136-139		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-6-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-4-etoxybutan-2-yl)carbamato de terc-butilo	522	1,68
Ejemplo de referencia 136-140		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,5-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-(4-dimethoxyphenyl)amino)-3-fluorofenil)propan-2-yl)carbamato de terc-butilo	558	1,75
Ejemplo de referencia 136-141		((2R,3S)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)pentan-3-yl)carbamato de terc-butilo	465	1,44
Ejemplo de referencia 136-142		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-yl)amino)piridin-2-yl)amino)-4-metoxibutan-2-yl)carbamato de terc-butilo	481	1,33

Ejemplo de referencia 136-143		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	531	1,60
Ejemplo de referencia 136-144		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	492	1,19
Ejemplo de referencia 136-145		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	492	1,15
Ejemplo de referencia 136-146		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	506	1,24
Ejemplo de referencia 136-147		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	480	1,13
Ejemplo de referencia 136-148		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de terc-butilo	494	1,22

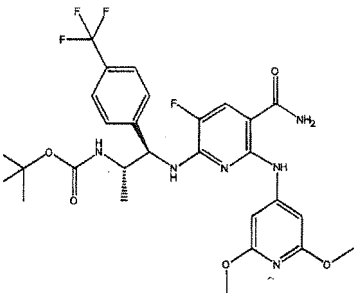
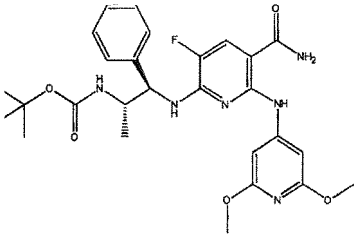
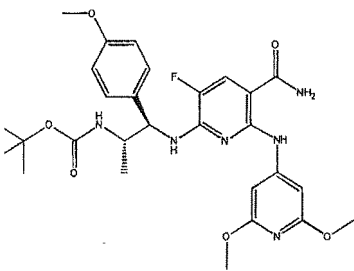
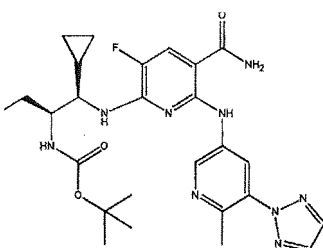
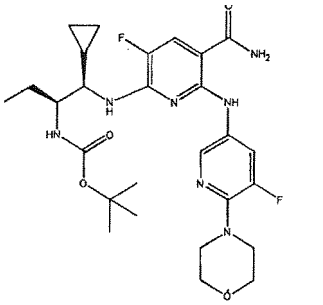
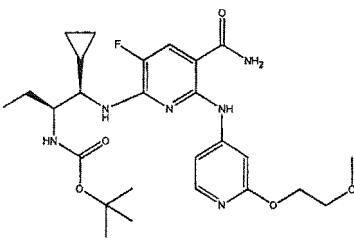
Ejemplo de referencia 136-149		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-(metilamino) piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	508	1,30
Ejemplo de referencia 136-150		((2R,3S)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	530	1,52
Ejemplo de referencia 136-151		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il) carbamato de terc-butilo	546	1,44
Ejemplo de referencia 136-152		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-etoxibutan-2-il) carbamato de terc-butilo	560	1,53
Ejemplo de referencia 136-153		((2R,3S)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de terc-butilo	530	1,52
Ejemplo de referencia 136-154		((3S,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)hexan-3-il)carbamato de terc-butilo	542	1,58

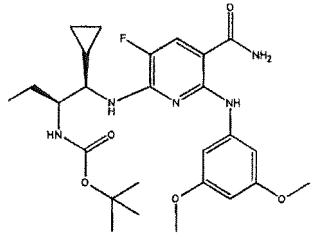
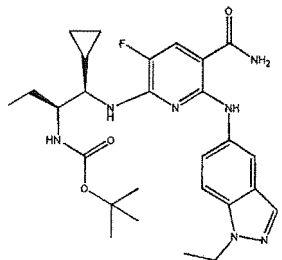
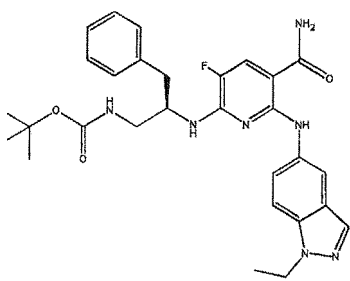
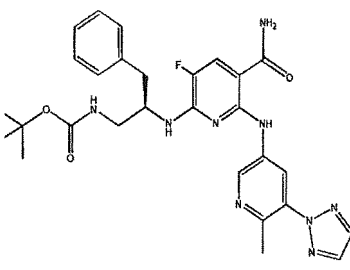
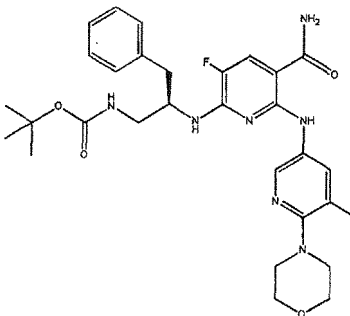
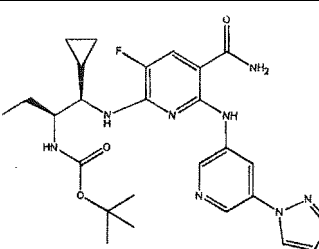
Ejemplo de referencia 136-155		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-4-methoxybutan-2-yl carbamato de terc-butilo	546	1,44
Ejemplo de referencia 136-156		((2S,3S)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-4-etoxibutan-2-il) carbamato de terc-butilo	558	1,54
Ejemplo de referencia 136-157		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropil) carbamato de terc-butilo	542	1,54
Ejemplo de referencia 136-158		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-methoxy-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilpropil) carbamato de terc-butilo	542	1,54
Ejemplo de referencia 136-159		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-midazol-5-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil)carbamato de terc-butilo	562	1,59
Ejemplo de referencia 136-160		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-midazol-5-yl)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropil) carbamato de terc-butilo	541	1,51

Ejemplo de referencia 136-161		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(quinolin-6-ylamino)pyridin-2-yl)amino)-1-phenylpropan-2-yl) carbamato de terc-butilo	531	1,30
Ejemplo de referencia 136-162		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-1-fenilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	562	1,56
Ejemplo de referencia 136-163		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-fenilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	584	1,64
Ejemplo de referencia 136-164		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-midazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-fenilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	577	1,60
Ejemplo de referencia 136-165		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-fenilpropan-2-il) carbamato de terc-butilo	578	1,61
Ejemplo de referencia 136-166		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(quinolin-6-ylamino)piridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	561	1,29

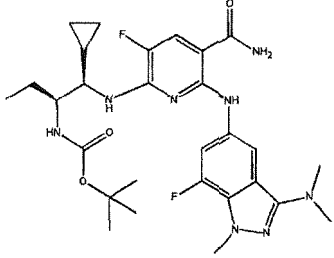
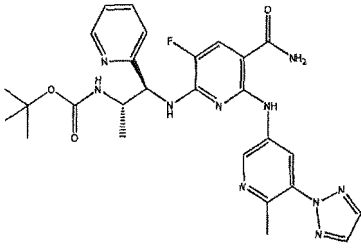
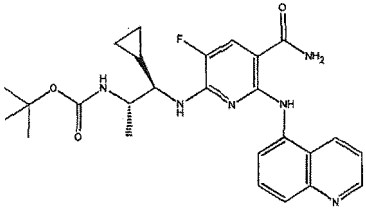
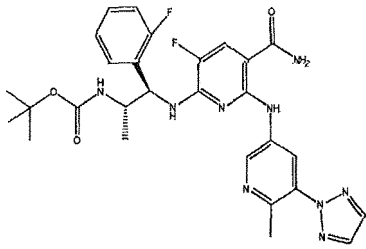
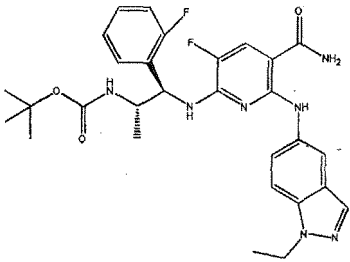
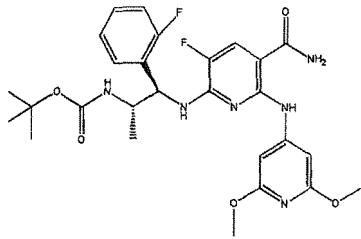
Ejemplo de referencia 136-167		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	592	1,54
Ejemplo de referencia 136-168		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil) propan-2-il)carbamato de terc-butilo	608	1,59
Ejemplo de referencia 136-169		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil) propan-2-il)carbamato de terc-butilo	614	1,62
Ejemplo de referencia 136-170		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il) carbamato de terc-butilo	578	1,60
Ejemplo de referencia 136-171		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3-dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	607	1,57

Ejemplo de referencia 136-172		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-5-(metiltio)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	560	-
Ejemplo de referencia 136-173		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-(metiltio)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	582	-
Ejemplo de referencia 136-174		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((3,5-dimetoxifenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-(metiltio)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	553	-
Ejemplo de referencia 136-175		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-(metiltio)pentan-2-il) carbamato de terc-butilo	538	-
Ejemplo de referencia 136-176		((3R,4S)-4-((6-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino) bíciclo[4.1.0]heptan-3-il) carbamato de terc-butilo	523	1,50
Ejemplo de referencia 136-177		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-1-(4-(trifluorometil)fenil) propan-2-il) carbamato de terc-butilo	630	1,71

Ejemplo de referencia 136-178		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((2,6-dimethoxypyridin-4-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-yl) carbamato de terc-butilo	609	1,90
Ejemplo de referencia 136-179		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((2,6-dimethoxypyridin-4-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-fenilpropan-2-yl) carbamato de terc-butilo	541	1,78
Ejemplo de referencia 136-180		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((2,6-dimethoxypyridin-4-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-yl) carbamato de terc-butilo	571	1,74
Ejemplo de referencia 136-181		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-1-ciclopropilbutan-2-il) carbamato de terc-butilo	540	1,75
Ejemplo de referencia 136-182		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il) carbamato de terc-butilo	562	1,72
Ejemplo de referencia 136-183		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il) carbamato de terc-butilo	533	1,22

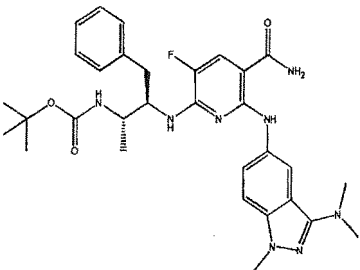
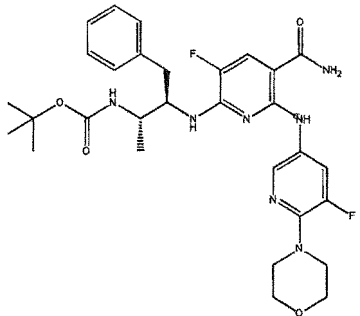
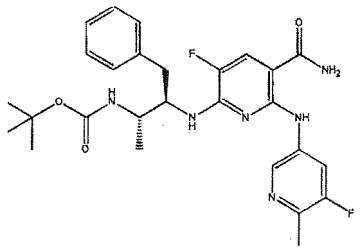
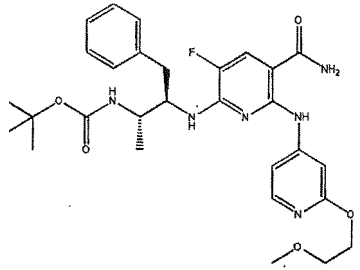
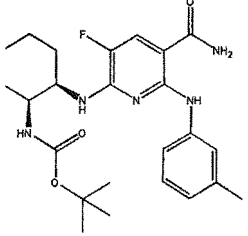
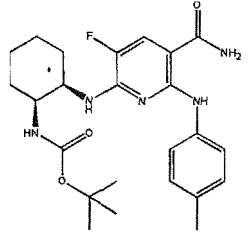
Ejemplo de referencia 136-184		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	518	1,72
Ejemplo de referencia 136-185		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	526	1,58
Ejemplo de referencia 136-186		(2-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	548	1,60
Ejemplo de referencia 136-187		(2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	562	1,51
Ejemplo de referencia 136-188		(2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	548	1,60
Ejemplo de referencia 136-189		((1R,2S)-1-((6-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	525	1,49

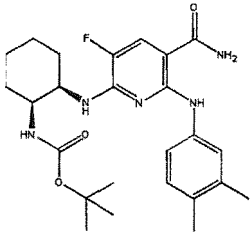
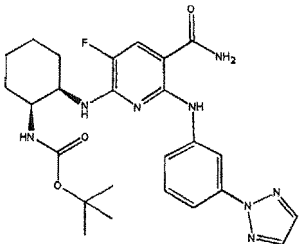
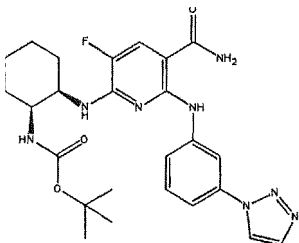
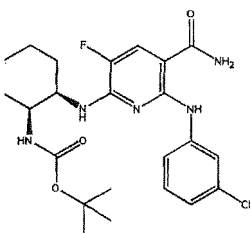
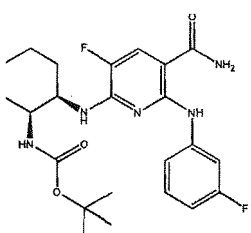
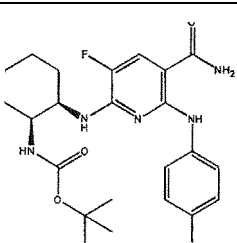
Ejemplo de referencia 136-190		((3S,4R)-4-((6-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)bicyclo[4.1.0]heptan-3-il)carbamato de terc-butilo	523	1,50
Ejemplo de referencia 136-191		((3S,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)bicyclo[4.1.0]heptan-3-il)carbamato de terc-butilo	538	1,53
Ejemplo de referencia 136-192		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	599	1,43
Ejemplo de referencia 136-193		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-((S)-2,2-dimetilciclopropil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	554	1,62
Ejemplo de referencia 136-194		((1S,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	549	1,30
Ejemplo de referencia 136-195		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	491	1,51

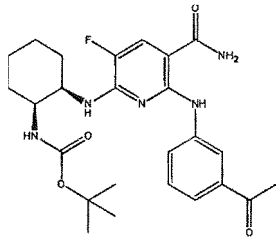
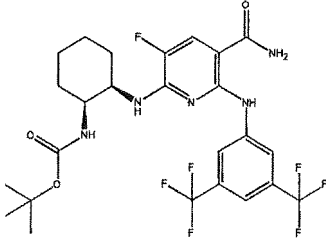
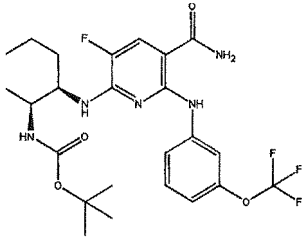
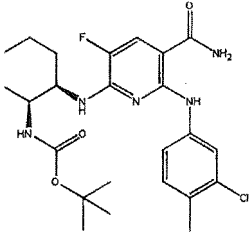
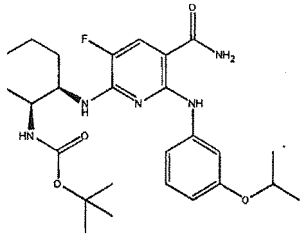
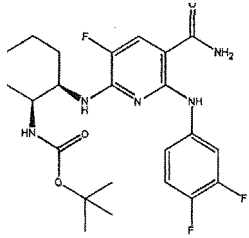
Ejemplo de referencia 136-196		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3-dimethylamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	573	1,72
Ejemplo de referencia 136-197		((1S,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(piridin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	563	1,29
Ejemplo de referencia 136-198		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(quinolin-5-ilamino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	495	1,18
Ejemplo de referencia 136-199		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	580	1,58
Ejemplo de referencia 136-200		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-8-((1-etil-1H-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(2-indazol-5-il)amino)-3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	566	1,63
Ejemplo de referencia 136-201		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	559	1,78

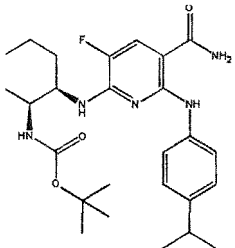
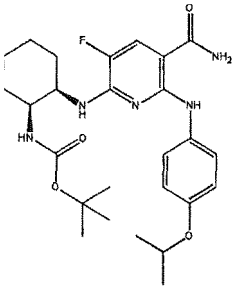
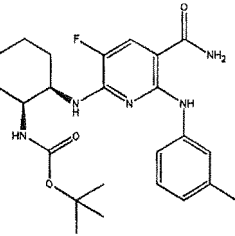
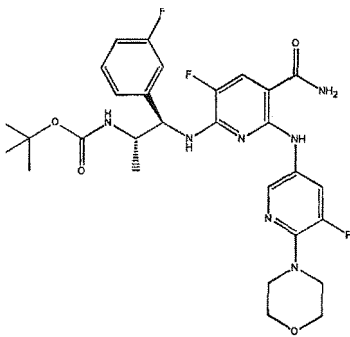
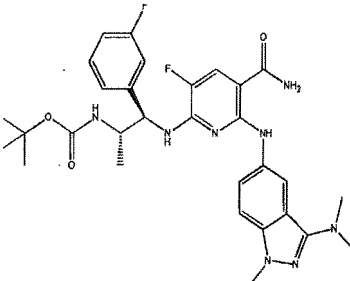
Ejemplo de referencia 136-202		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il) carbamato de terc-butilo	580	1,55
Ejemplo de referencia 136-203		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	566	1,62
Ejemplo de referencia 136-204		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	559	1,74
Ejemplo de referencia 136-205		((1S,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	568	1,53
Ejemplo de referencia 136-206		((1S,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	554	1,59
Ejemplo de referencia 136-207		(2-((5-carbamoyl-6-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	541	1,75

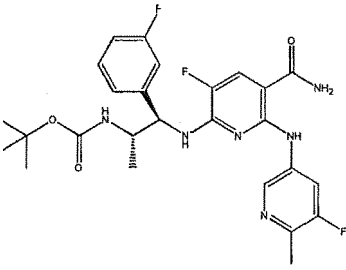
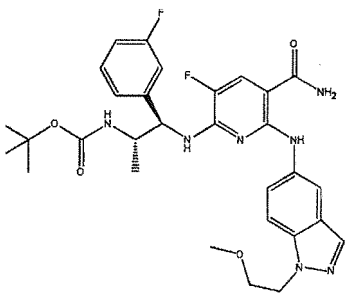
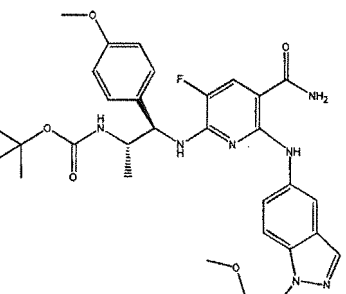
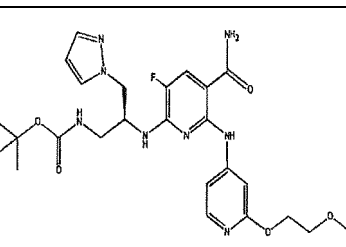
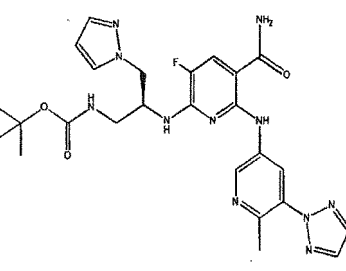
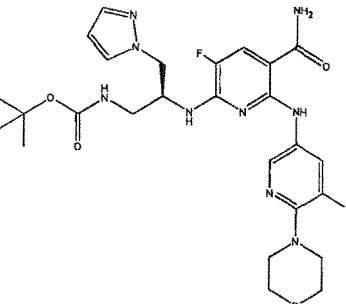
Ejemplo de referencia 136-208		(2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-methoxyethoxy)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)amino)-3-phenylpropyl)carbamato de (R)-terc-butilo	555	1,20
Ejemplo de referencia 136-209		(2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-morfolinipiridin-3-il) amino)piridin-2-il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	566	1,20
Ejemplo de referencia 136-210		(2-((5-carbamoyl-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2'il)amino)-3-fenilpropil)carbamato de (R)-terc-butilo	577	1,58
Ejemplo de referencia 136-211		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il) amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	576	1,56
Ejemplo de referencia 136-212		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	562	1,60

Ejemplo de referencia 136-213		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-imidazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	591	1,59
Ejemplo de referencia 136-214		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	598	1,60
Ejemplo de referencia 136-215		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	527	1,53
Ejemplo de referencia 136-216		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-fenilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	569	1,23
Ejemplo de referencia 136-217		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(m-tolilamino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	458	1,82
Ejemplo de referencia 136-218		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(p-tolilamino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	458	1,82

Ejemplo de referencia 136-219		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((3,4-dimetilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	472	1,89
Ejemplo de referencia 136-220		((1S,2R)-2-((6-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	511	1,73
Ejemplo de referencia 136-221		((1S,2R)-2-((6-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	511	1,47
Ejemplo de referencia 136-222		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((3-clorofenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	478 480	1,88
Ejemplo de referencia 136-223		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-fluorofenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	462	1,78
Ejemplo de referencia 136-224		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((4-fluorofenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	462	1,75

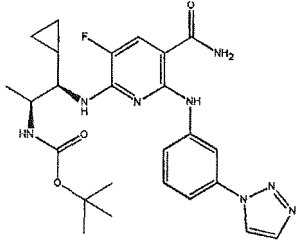
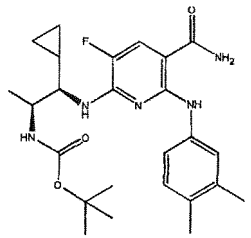
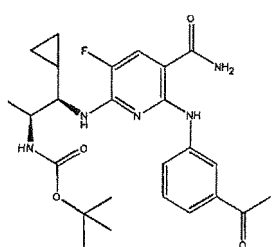
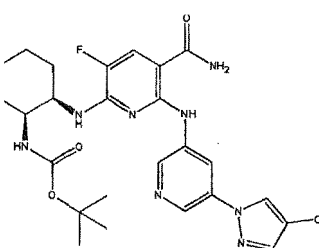
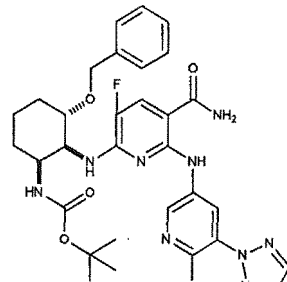
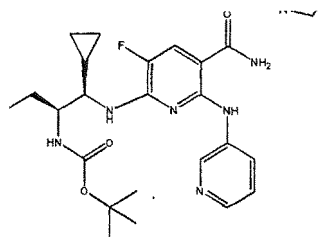
Ejemplo de referencia 136-225		((1S,2R)-2-((6-((3-acetilfenil)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-yl)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	486	1,61
Ejemplo de referencia 136-226		((1S,2R)-2-((6-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-yl)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	580	2,09
Ejemplo de referencia 136-227		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)piridin-2-yl)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	528	2,00
Ejemplo de referencia 136-228		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((3-cloro-4-metilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	492 494	2,25
Ejemplo de referencia 136-229		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((3-isopropoxifenil)amino)piridin-2-yl)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	502	2,07
Ejemplo de referencia 136-230		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((3,4-difluorofenil)amino)-3-fluoropiridin-2-yl)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	480	1,87

Ejemplo de referencia 136-231		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((4-isopropilfenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	486	2,00
Ejemplo de referencia 136-232		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((4-isopropoxifenil)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	502	1,84
Ejemplo de referencia 136-233		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((3-etilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	472	1,91
Ejemplo de referencia 136-234		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-flupro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	602	1,62
Ejemplo de referencia 136-235		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-midazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	595	1,58

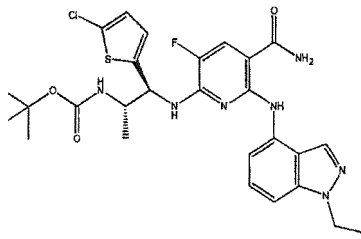
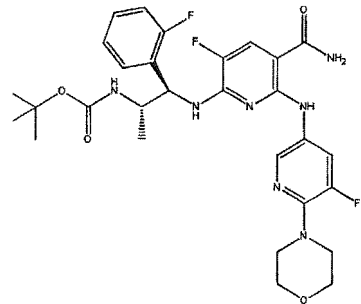
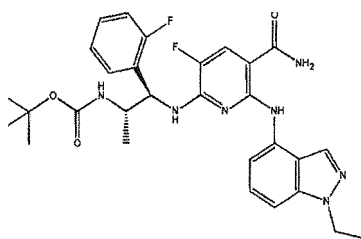
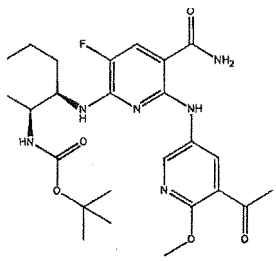
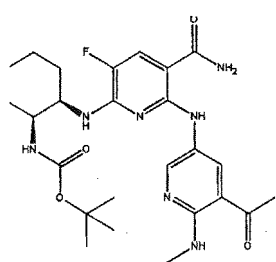
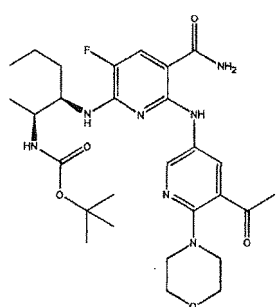
Ejemplo de referencia 136-236		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	531	1,55
Ejemplo de referencia 136-237		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	596	1,55
Ejemplo de referencia 136-238		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	608	1,50
Ejemplo de referencia 136-239		(2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	545	1,00
Ejemplo de referencia 136-240		(2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	552	1,23
Ejemplo de referencia 136-241		(2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	574	1,32

Ejemplo de referencia 136-242		(S)-terc-butil 2-((5-carbamoi-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato	503	1,18
Ejemplo de referencia 136-243		(2-((5-carbamoi-6-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	538	1,34
Ejemplo de referencia 136-244		(2-((5-carbamoi-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	567	1,31
Ejemplo de referencia 136-245		(2-((5-carbamoi-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo	538	1,42
Ejemplo de referencia 136-246		((1S,2R)-2-((5-carbamoi-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il) piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	525	1,49
Ejemplo de referencia 136-247		((1S,2R)-2-((5-carbamoi-6-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	539	1,46

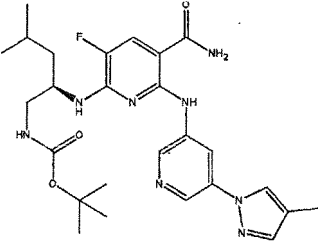
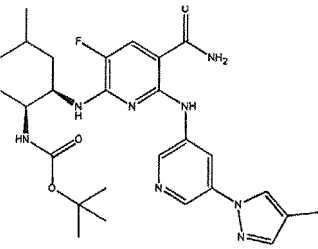
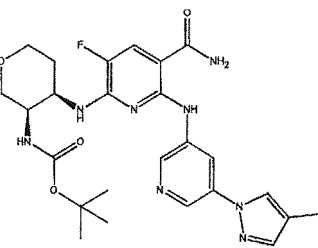
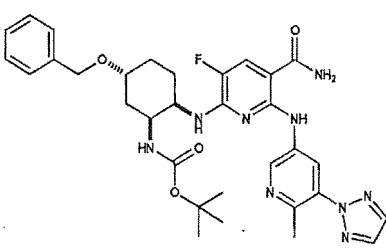
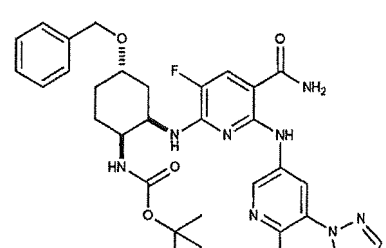
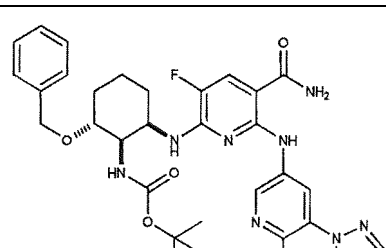
Ejemplo de referencia 136-248		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-(m-tolilamino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	446	1,74
Ejemplo de referencia 136-249		((2S,3R)-3-((6-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	499	1,76
Ejemplo de referencia 136-250		((2S,3R)-3-((6-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	499	1,55
Ejemplo de referencia 136-251		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-6-((3,4-dimetilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	460	1,93
Ejemplo de referencia 136-252		((2S,3R)-3-((6-((3-acetilfenil)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	474	1,64
Ejemplo de referencia 136-253		((1R,2S)-1-((6-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	511	1,73

Ejemplo de referencia 136-254		((1R,2S)-1-((6-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-5-carbamoil-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	511	1,49
Ejemplo de referencia 136-255		((1R,2S)-1-((5-carbamoil-6-((3,4-dimetilfenil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	472	1,83
Ejemplo de referencia 136-256		((1R,2S)-1-((6-((3-acetilfenil)amino)-5-carbamoil-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	486	1,62
Ejemplo de referencia 136-257		((1S,2R)-2-((5-carbamoil-6-((5-(4-chbro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	545 547	1,65
Ejemplo de referencia 136-258		Mezcla de (3-(benciloxi)-2-((5-carbamoil-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1S,2S,3S),(1R,2R,3R)	632	1,64
Ejemplo de referencia 136-259		((1R,2S)-1-((5-carbamoil-3-fluoro-6-(piridin-3-ilamino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	459	1,09

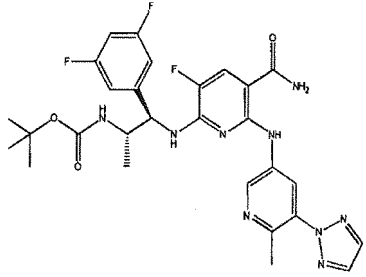
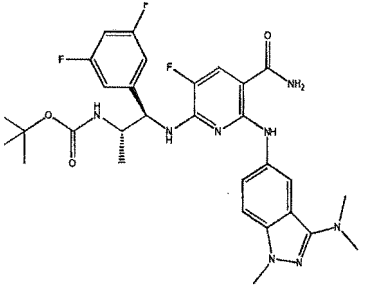
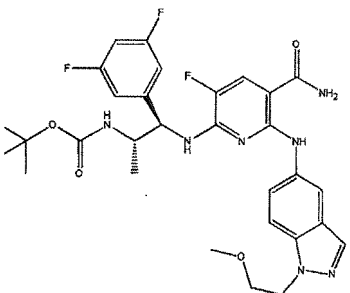
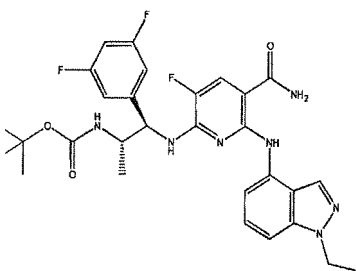
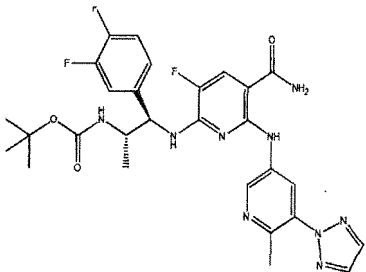
Ejemplo de referencia 136-260		((1R,2S)-1-(5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoropiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	477	1,51
Ejemplo de referencia 136-261		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	507	1,66
Ejemplo de referencia 136-262		((1S,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	590	1,63
Ejemplo de referencia 136-263		((1S,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(tiophan-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	554	1,71
Ejemplo de referencia 136-264		((1S,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	583	1,57
Ejemplo de referencia 136-265		((1S,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(5-clorotiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	624	1,75

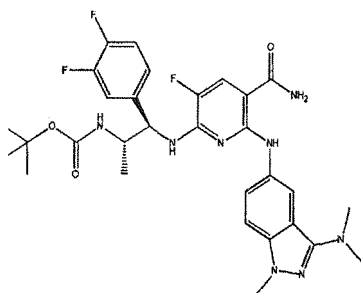
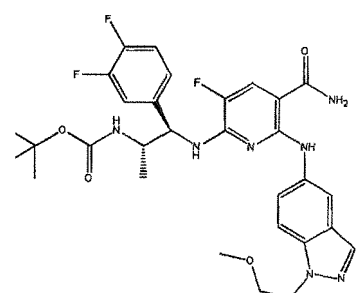
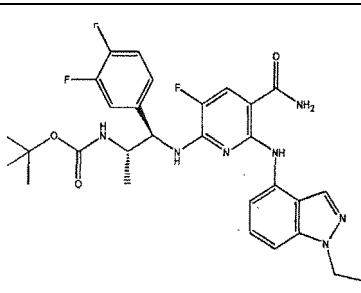
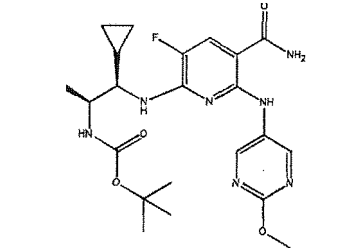
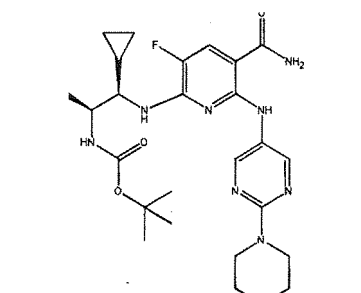
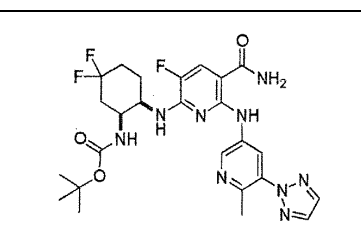
Ejemplo de referencia 136-266		((1S,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(5-clorotiofen-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	588	1,81
Ejemplo de referencia 136-267		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	602	1,63
Ejemplo de referencia 136-268		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(2-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	566	1,71
Ejemplo de referencia 136-269		((1S,2R)-2-((6-((5-acetil-6-metoxipiridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	517	1,65
Ejemplo de referencia 136-270		((1S,2R)-2-((6-((5-acetil-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	516	1,26
Ejemplo de referencia 136-271		((1S,2R)-2-((6-((5-acetil-6-morfolinipiridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	572	1,49

Ejemplo de referencia 136-272		((1S,2R)-2-((6-((5-acetil-6-metilpiridin-3-il)amino)-5-carbamoil-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	501	1,23
Ejemplo de referencia 136-273		((1R,2S)-1-((5-carbamoil-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	525	1,50
Ejemplo de referencia 136-274		((1R,2S)-1-((5-carbamoil-6-((5-(4-clor-1H-piridil)-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	545 547	1,63
Ejemplo de referencia 136-275		((2S,3R)-3-((5-carbamoil-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	513	1,49
Ejemplo de referencia 136-276		((2S,3R)-3-((5-carbamoil-6-((5-(4-clor-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo	533 535	1,62
Ejemplo de referencia 136-277		((1R,2S)-1-((5-carbamoil-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	539	1,60

Ejemplo de referencia 136-278		(2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentil)carbamato de (R)-terc-butilo	527	1,60
Ejemplo de referencia 136-279		((2S,3R)-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de terc-butilo	541	1,66
Ejemplo de referencia 136-280		((3R,4R)-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo	527	1,25
Ejemplo de referencia 136-281		Mezcla de (5-(benciloxi)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1S,2R,5R),(1R,2S,5S)	632	1,66
Ejemplo de referencia 136-282		((1S,2R,4S)-4-(benciloxi)-2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	632	1,57
Ejemplo de referencia 136-283		Mezcla de (2-(benciloxi)-6-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1R,2R,6R),(1S,2S,6S)	632	1,63

Ejemplo de referencia 136-284		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((5-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	526	1,54
Ejemplo de referencia 136-285		((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((5-(4,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo	540	1,59
Ejemplo de referencia 136-286		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((5-(4,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	540	1,56
Ejemplo de referencia 136-287		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	526	1,52
Ejemplo de referencia 136-288		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-metil-1H-indazol-4-il) amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	512	1,60
Ejemplo de referencia 136-289		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)carbamato de terc-butilo	562	1,65

Ejemplo de referencia 136-290		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	598	1,63
Ejemplo de referencia 136-291		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3-dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	613	1,62
Ejemplo de referencia 136-292		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	614	1,58
Ejemplo de referencia 136-293		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	584	1,74
Ejemplo de referencia 136-294		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	598	1,61

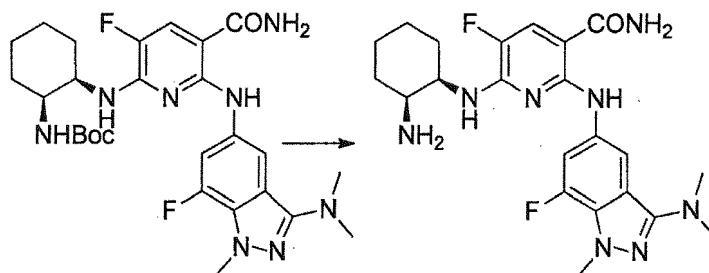
Ejemplo de referencia 136-295		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((3-(dimethylamino)-1-metil-1H-imidazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	613	1,62
Ejemplo de referencia 136-296		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	614	1,58
Ejemplo de referencia 136-297		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-6-((1-etil-1H-imidazol-4-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo	584	1,72
Ejemplo de referencia 136-298		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-metoxipirimidina-5-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	476	-
Ejemplo de referencia 136-299		((1R,2S)-1-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-morfolinpirimidina-5-il)amino)piridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo	531	1,37
Ejemplo de referencia 136-300		Mezcla de (2-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)-5,5-difluorociclohexil)carbamato de terc-butilo (1S,2R),(1R,2S)	562	1,47

En los Ejemplos que siguen a continuación, la siguiente lista de Ejemplos está dentro del ámbito de la presente invención. Todos los demás ejemplos no están dentro del alcance de la invención y deben tratarse como Ejemplos de referencia:

Ejemplo 2-1, Ejemplo 2-10, Ejemplo 2-100, Ejemplo 2-101, Ejemplo 2-11, Ejemplo 2-114, Ejemplo 2-12, Ejemplo 2-120, Ejemplo 2-121, Ejemplo 2-123, Ejemplo 2-124, Ejemplo 2-125, Ejemplo 2-126, Ejemplo 2-127, Ejemplo 2-13, Ejemplo 2-130, Ejemplo 2-131, Ejemplo 2-132, Ejemplo 2-133, Ejemplo 2-134, Ejemplo 2-137, Ejemplo 2-138, Ejemplo 2-139, Ejemplo 2-148, Ejemplo 2-149, Ejemplo 2-15, Ejemplo 2-150, Ejemplo 2-151, Ejemplo 2-152, Ejemplo 2-153, Ejemplo 2-154, Ejemplo 2-155, Ejemplo 2-156, Ejemplo 2-157, Ejemplo 2-158, Ejemplo 2-159, Ejemplo 2-160, Ejemplo 2-169, Ejemplo 2-17, Ejemplo 2-170, Ejemplo 2-171, Ejemplo 2-172, Ejemplo 2-173, Ejemplo 2-174, Ejemplo 2-175, Ejemplo 2-176, Ejemplo 2-177, Ejemplo 2-178, Ejemplo 2-18, Ejemplo 2-182, Ejemplo 2-184, Ejemplo 2-185, Ejemplo 2-186, Ejemplo 2-187, Ejemplo 2-188, Ejemplo 2-189, Ejemplo 2-19, Ejemplo 2-190, Ejemplo 2-192, Ejemplo 2-194, Ejemplo 2-196, Ejemplo 2-199, Ejemplo 2-2, Ejemplo 2-20, Ejemplo 2-207, Ejemplo 2-208, Ejemplo 2-209, Ejemplo 2-21, Ejemplo 2-210, Ejemplo 2-211, Ejemplo 2-212, Ejemplo 2-213, Ejemplo 2-214, Ejemplo 2-22, Ejemplo 2-221, Ejemplo 2-223, Ejemplo 2-224, Ejemplo 2-23, Ejemplo 2-235, Ejemplo 2-24, Ejemplo 2-240, Ejemplo 2-245, Ejemplo 2-249, Ejemplo 2-25, Ejemplo 2-250, Ejemplo 2-252, Ejemplo 2-253, Ejemplo 2-254, Ejemplo 2-255, Ejemplo 2-26, Ejemplo 2-265, Ejemplo 2-266, Ejemplo 2-267, Ejemplo 2-269, Ejemplo 2-27, Ejemplo 2-273, Ejemplo 2-28, Ejemplo 2-289, Ejemplo 2-29, Ejemplo 2-292, Ejemplo 2-293, Ejemplo 2-3, Ejemplo 2-30, Ejemplo 2-302, Ejemplo 2-303, Ejemplo 2-304, Ejemplo 2-305, Ejemplo 2-306, Ejemplo 2-307, Ejemplo 2-308, Ejemplo 2-31, Ejemplo 2-311, Ejemplo 2-312, Ejemplo 2-313, Ejemplo 2-314, Ejemplo 2-316, Ejemplo 2-317, Ejemplo 2-318, Ejemplo 2-319, Ejemplo 2-32, Ejemplo 2-320, Ejemplo 2-321, Ejemplo 2-322, Ejemplo 2-325, Ejemplo 2-326, Ejemplo 2-327, Ejemplo 2-328, Ejemplo 2-329, Ejemplo 2-330, Ejemplo 2-331, Ejemplo 2-332, Ejemplo 2-334, Ejemplo 2-336, Ejemplo 2-341, Ejemplo 2-346, Ejemplo 2-348, Ejemplo 2-349, Ejemplo 2-350, Ejemplo 2-351, Ejemplo 2-352, Ejemplo 2-353, Ejemplo 2-355, Ejemplo 2-362, Ejemplo 2-369, Ejemplo 2-37, Ejemplo 2-370, Ejemplo 2-371, Ejemplo 2-372, Ejemplo 2-373, Ejemplo 2-374, Ejemplo 2-375, Ejemplo 2-376, Ejemplo 2-377, Ejemplo 2-378, Ejemplo 2-38, Ejemplo 2-380, Ejemplo 2-381, Ejemplo 2-383, Ejemplo 2-384, Ejemplo 2-386, Ejemplo 2-388, Ejemplo 2-39, Ejemplo 2-390, Ejemplo 2-391, Ejemplo 2-393, Ejemplo 2-394, Ejemplo 2-395, Ejemplo 2-396, Ejemplo 2-397, Ejemplo 2-398, Ejemplo 2-399, Ejemplo 2-4, Ejemplo 2-40, Ejemplo 2-400, Ejemplo 2-401, Ejemplo 2-402, Ejemplo 2-404, Ejemplo 2-405, Ejemplo 2-406, Ejemplo 2-409, Ejemplo 2-41, Ejemplo 2-410, Ejemplo 2-411, Ejemplo 2-413, Ejemplo 2-414, Ejemplo 2-415, Ejemplo 2-416, Ejemplo 2-423, Ejemplo 2-424, Ejemplo 2-429, Ejemplo 2-43, Ejemplo 2-436, Ejemplo 2-44, Ejemplo 2-441, Ejemplo 2-442, Ejemplo 2-444, Ejemplo 2-445, Ejemplo 2-446, Ejemplo 2-447, Ejemplo 2-449, Ejemplo 2-45, Ejemplo 2-450, Ejemplo 2-451, Ejemplo 2-452, Ejemplo 2-453, Ejemplo 2-454, Ejemplo 2-455, Ejemplo 2-456, Ejemplo 2-457, Ejemplo 2-458, Ejemplo 2-46, Ejemplo 2-460, Ejemplo 2-47, Ejemplo 2-472, Ejemplo 2-474, Ejemplo 2-475, Ejemplo 2-476, Ejemplo 2-477, Ejemplo 2-478, Ejemplo 2-479, Ejemplo 2-48, Ejemplo 2-480, Ejemplo 2-481, Ejemplo 2-482, Ejemplo 2-483, Ejemplo 2-488, Ejemplo 2-49, Ejemplo 2-492, Ejemplo 2-493, Ejemplo 2-494, Ejemplo 2-495, Ejemplo 2-496, Ejemplo 2-498, Ejemplo 2-5, Ejemplo 2-50, Ejemplo 2-508, Ejemplo 2-509, Ejemplo 2-51, Ejemplo 2-510, Ejemplo 2-512, Ejemplo 2-514, Ejemplo 2-518, Ejemplo 2-519, Ejemplo 2-52, Ejemplo 2-520, Ejemplo 2-523, Ejemplo 2-524, Ejemplo 2-525, Ejemplo 2-526, Ejemplo 2-53, Ejemplo 2-532, Ejemplo 2-539, Ejemplo 2-54, Ejemplo 2-540, Ejemplo 2-541, Ejemplo 2-542, Ejemplo 2-543, Ejemplo 2-545, Ejemplo 2-546, Ejemplo 2-547, Ejemplo 2-55, Ejemplo 2-550, Ejemplo 2-552, Ejemplo 2-553, Ejemplo 2-554, Ejemplo 2-555, Ejemplo 2-57, Ejemplo 2-6, Ejemplo 2-7, Ejemplo 2-70, Ejemplo 2-71, Ejemplo 2-72, Ejemplo 2-73, Ejemplo 2-74, Ejemplo 2-75, Ejemplo 2-78, Ejemplo 2-79, Ejemplo 2-8, Ejemplo 2-80, Ejemplo 2-82, Ejemplo 2-83, Ejemplo 2-84, Ejemplo 2-86, Ejemplo 2-87, Ejemplo 2-89, Ejemplo 2-9, Ejemplo 2-96, Ejemplo 2-98, Ejemplo 2-99 y Ejemplo 3-3.

Ejemplo 1 (Ejemplo 2-184)

[Fórmula 155]



Una mezcla de ((1S,2R)-2-((5-carbamoyl-6-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (283 mg) y TFA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano (0,253 ml) a una suspensión de acetato de etilo (10 ml) que contenía el residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió por filtración un sólido y se lavó con acetato de etilo. Un sólido

de color amarillo claro de clorhidrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida (241 mg) se obtuvo de esta manera.

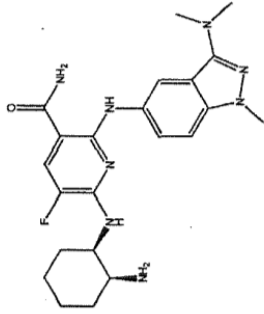
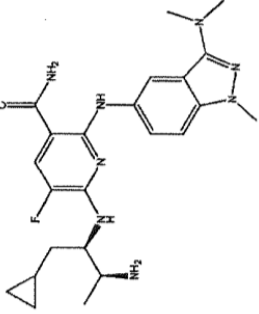
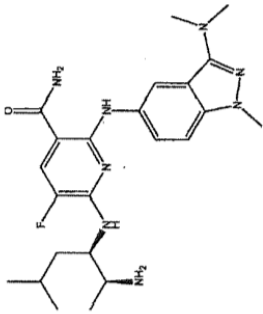
(La Tabla 3 (Ejemplo 2-184) enumera datos de RMN ¹H y datos de EM).

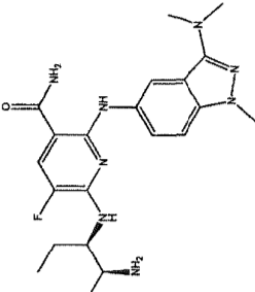
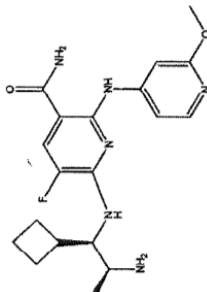
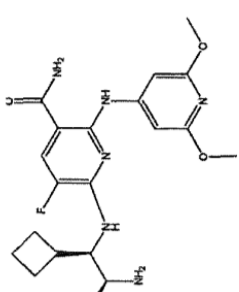
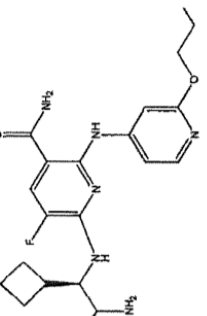
5

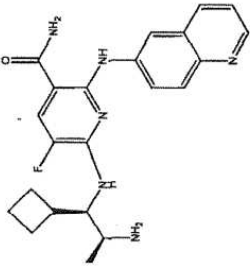
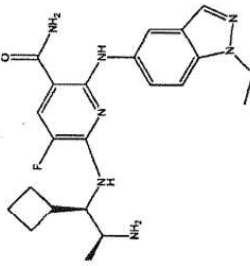
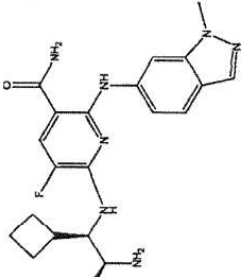
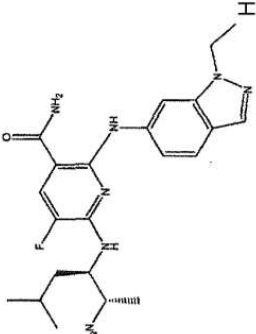
Ejemplo 2

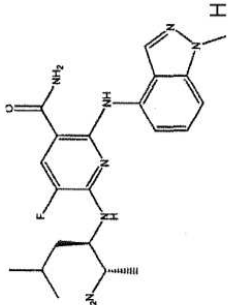
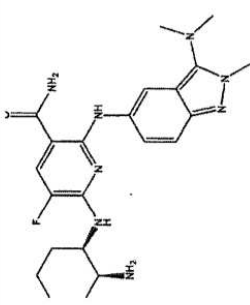
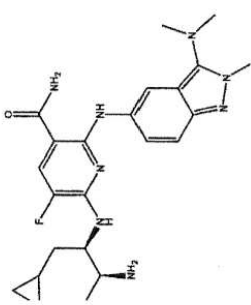
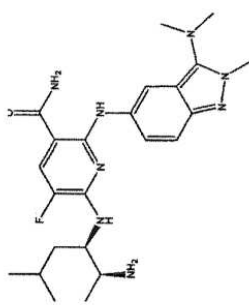
Los compuestos mostrados en la tabla 3 se obtuvieron como se describe en el Ejemplo 1.

[Tabla 3]

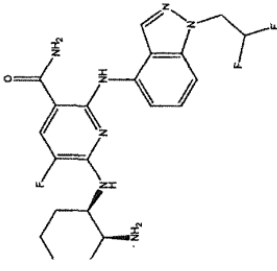
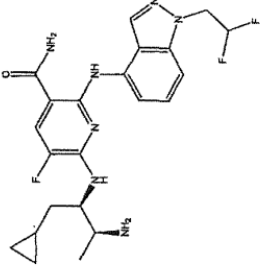
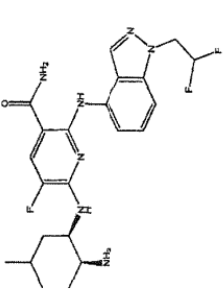
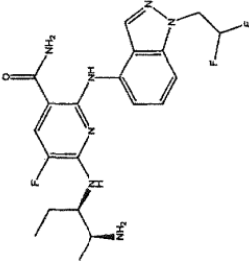
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM (IEN m/z): (M+H)	TR (min)	RMN H
Ejemplo 2-1		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	441	0,9	RMN 1H (MeOD) δ: 8,01 (1H, s a), 7,83 (1H, s a), 7,79 (1H, s a), 7,68 (1H, s a), 4,32-4,29 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,70-3,66 (1H, m), 3,38 (6H, s a), 1,79-1,50 (8H, m).
Ejemplo 2-2		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	455	0,95	
Ejemplo 2-3		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	457	1,03	RMN 1H (MeOD) δ: 8,05 (1H, s a), 7,79 (1H, s a), 7,75 (1H, s a), 7,62 (1H, s a), 4,35-4,30 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,54-3,48 (1H, m), 3,43 (6H, s), 1,71-1,56 (2H, m), 1,39-1,27 (1H, m), 1,21 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,84 (3H, d, J = 6,6 Hz).

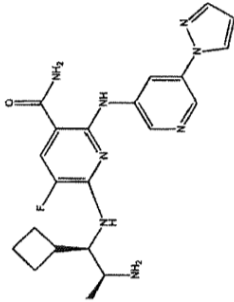
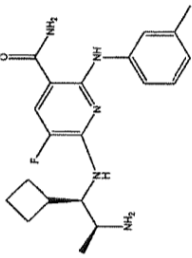
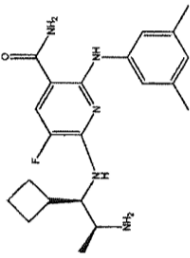
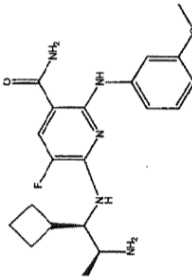
Ejemplo 2-4		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	429	0,89	
Ejemplo 2-5		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida	389	0,72	
Ejemplo 2-6		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	419	1,07	
Ejemplo 2-7		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxietoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida	433	0,79	

Ejemplo 2-8		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	0,78	409	
Ejemplo 2-9		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	426	1,01	
Ejemplo 2-10		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida	412	0,96	
Ejemplo 2-11		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida	428	1,07	

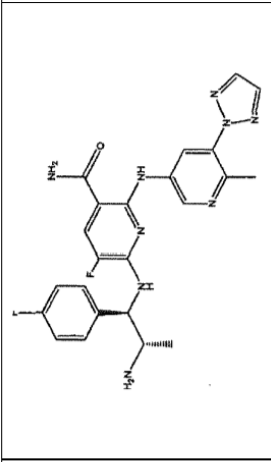
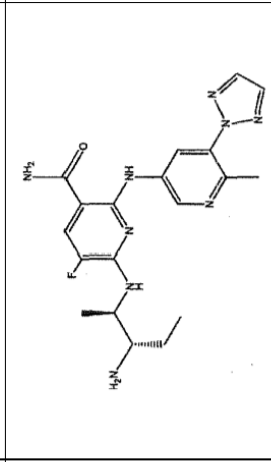
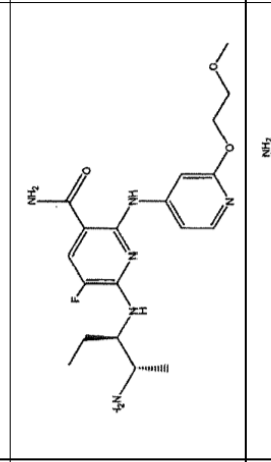
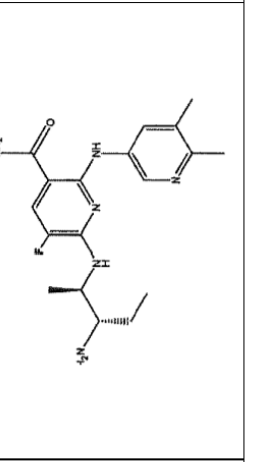
Ejemplo 2-12		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida	414	1,05	
Ejemplo 2-13		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	441	0,85	
Ejemplo 2-14		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	455	0,88	
Ejemplo 2-15		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	457	0,94	

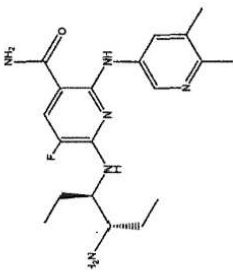
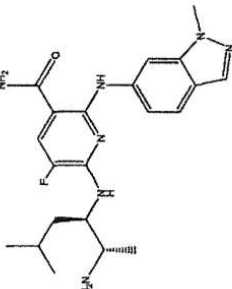
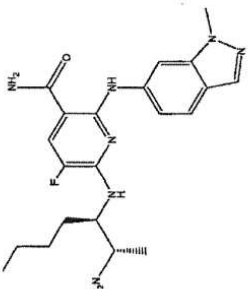
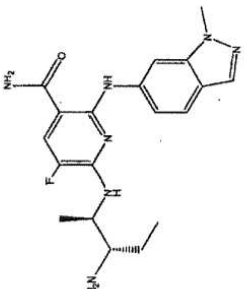
Ejemplo 2-16		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	429	0,82	
Ejemplo 2-17		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	361	0,62	
Ejemplo 2-18		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	389	0,77	RMN 1H (MeOD) δ: 9,34 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,65-4,55 (1H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,47 (3H, s), 1,72-1,33 (6H, m), 0,98 (3H, d, 6,3 Hz), 0,91 (3H, d, 6,3 Hz).
Ejemplo 2-19		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	389	0,76	

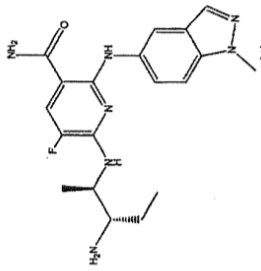
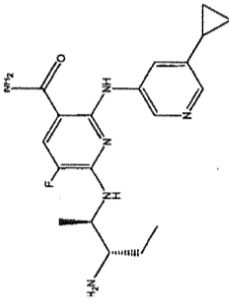
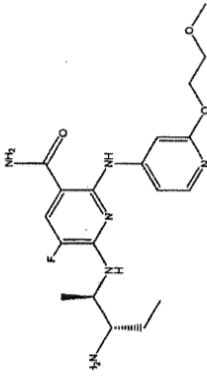
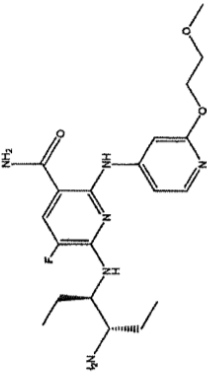
Ejemplo 2-20		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	448	0,98	
Ejemplo 2-21		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	462	1	
Ejemplo 2-22		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	464	1,05	
Ejemplo 2-23		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	436	0,94	

Ejemplo 2-24		2-((5-(1H-pirazol-1-yl)piridin-3-il)amino)- 6-(((1R,2S)-2-amino-1- ciclobutilpropil)amino)-5- fluoronicotinamida	425	0,97	
Ejemplo 2-25		6-(((1R,2S)-2-amino-1- ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-(m- tolilamino)nicotinamida	372	1,1	
Ejemplo 2-26		6-(((1R,2S)-2-amino-1- ciclobutilpropil)amino)-2-((3,5- dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida	386	1,18	
Ejemplo 2-27		6-(((1R,2S)-2-amino-1- ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3- metoxifenil)amino)nicotinamida	388	1,05	

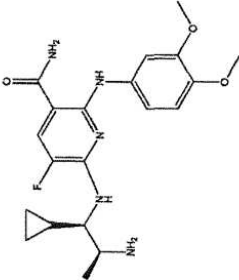
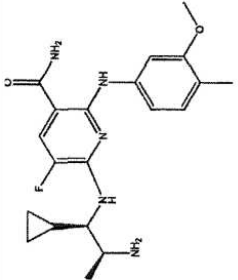
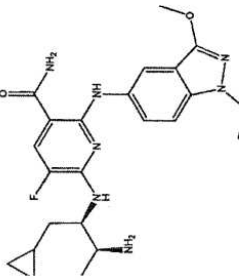
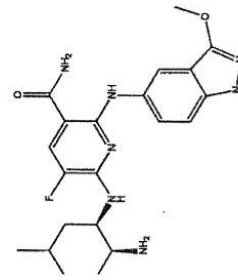
Ejemplo 2-28		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	418	1,07	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 11,58 (1H, s), 7,91-7,50 (5H, m), 6,90-6,40 (4H, m), 6,17-6,13 (1H, m), 4,47-4,33 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,35-3,26 (1H, m), 2,74-2,60 (1H, m), 2,10-1,60 (6H, m), 1,17 (3H, d, J = 7,5 Hz).
Ejemplo 2-29		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	418	0,97	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 11,35 (1H, s), 7,91-7,40 (5H, m), 7,25-6,77 (5H, m), 4,36-4,25 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,25-3,35 (1H, m), 2,74-2,60 (1H, m), 2,10-1,62 (6H, m), 1,14 (3H, d, J = 7,5 Hz).
Ejemplo 2-30		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-4-metilfenil)amino)nicotinamida	402	1,13	
Ejemplo 2-31		6-(((2S,3R)-2-amino-3-aminopent-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	414	0,86	RMN ¹ H (MeOD) δ: 9,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,83-8,78 (1H, m), 8,15 (2H, s), 7,87 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,72-4,63 (1H, m), 3,66-3,55 (1H, m), 2,84 (3H, s), 1,89-1,57 (2H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 2-32		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	480	0,96	
Ejemplo 2-33		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	414	0,83	
Ejemplo 2-34		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxil)piridin-4-il)amino)nicotinamida	407	0,67	
Ejemplo 2-35		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	361	0,52	

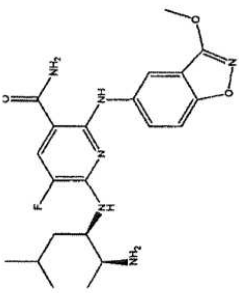
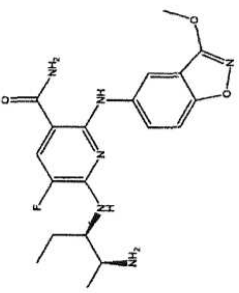
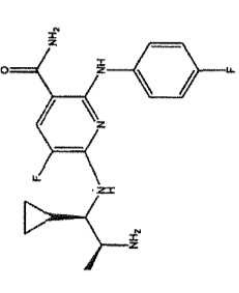
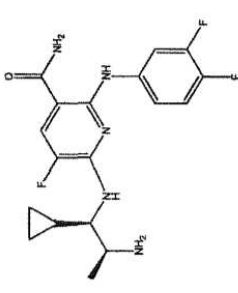
Ejemplo 2-36		375	0,64	
Ejemplo 2-37		414	1,02	
Ejemplo 2-38		414	1,01	
Ejemplo 2-39		386	0,85	

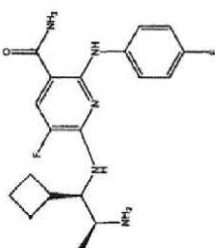
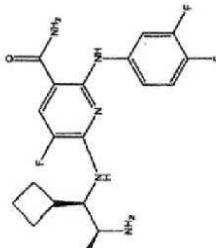
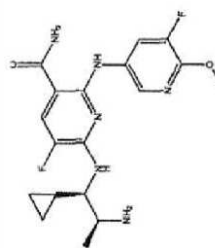
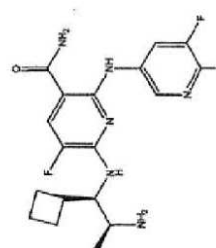
Ejemplo 2-40		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	386	0,83	RMN ¹ H(MeOD) δ: 7,94 (1H, s), 7,92-7,89 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 4,36-4,24 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,46-3,33 (1H, m), 1,67-1,40 (2H, m), 1,28 (3H, d, J = 7,3 Hz), 0,68 (3H, t, J = 7,6 Hz).
Ejemplo 2-41		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	373	0,64	
Ejemplo 2-42		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-yl)amino)nicotinamida	407	0,65	
Ejemplo 2-43		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-yl)amino)nicotinamida	421	0,71	

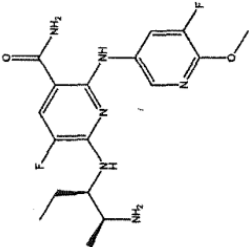
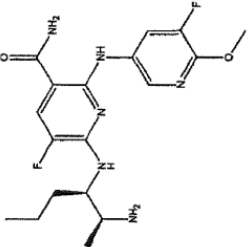
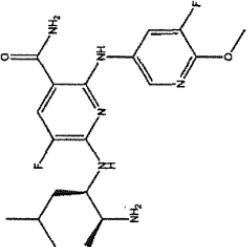
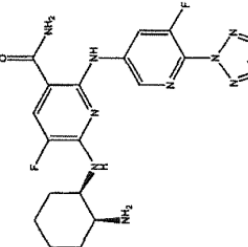
Ejemplo 2-44		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida	358	1,03	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,52 (1H, s), 7,95-7,05 (10H, m), 6,76 (1H, d, J = 7,3 Hz), 3,72-3,61 (1H, m), 3,50-3,42 (1H, m), 2,28 (3H, s), 1,26 (3H, d, J = 8,4 Hz), 1,21-1,08 (1H, m), 0,66-0,34 (4H, m)
Ejemplo 2-45		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,5-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida	372	1,11	
Ejemplo 2-46		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida	374	0,98	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,57 (1H, s), 7,95-7,50 (5H, m), 7,30-7,00 (5H, m), 6,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,74 (3H, s), 3,72-3,61 (1H, m), 3,50-3,42 (1H, m), 1,29 (3H, d, J = 8,4 Hz), 1,16-1,00 (1H, m), 0,69-0,25 (4H, m)
Ejemplo 2-47		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	404	1	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,56 (1H, s), 7,89-6,90 (7H, m), 6,68 (2H, d, J = 3,0 Hz), 6,17-6,13 (1H, m), 3,72 (6H, s), 3,72-3,61 (1H, m), 3,60-3,45 (1H, m), 1,29 (3H, d, J = 8,4 Hz), 1,16-1,00 (1H, m), 0,70-0,28 (4H, m)

Ejemplo 2-48		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	404	0,89	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 11,31 (1H, s), 7,90-7,50 (5H, m), 7,20-6,65 (6H, m), 3,75 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,69-3,68 (1H, m), 3,60-3,45 (1H, m), 1,23 (3H, d, J = 8,4 Hz), 1,16-1,00 (1H, m), 0,64-0,25 (4H, m)
Ejemplo 2-49		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-metilfenil)amino)nicotinamida	388	1,06	
Ejemplo 2-50		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	456	1,1	
Ejemplo 2-51		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	458	1,16	

Ejemplo 2-52			430	1,01	RMN ¹ H (MeOD) δ: 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,24-4,18 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 6,9, 3,6 Hz), 1,76-1,56 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz).
Ejemplo 2-53			492	1,11	
Ejemplo 2-54			494	1,15	
Ejemplo 2-55			466	1,03	

Ejemplo 2-56		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxibenzo[d]isoxazol-5-il)amino)nicotinamida	431	1,15	
Ejemplo 2-57		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxibenzo[d]isoxazol-5-il)amino)nicotinamida	403	0,87	
Ejemplo 2-58		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((4-fluorofenil)amino)nicotinamida	362	0,98	
Ejemplo 2-59		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,4-difluorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	380	1,03	

Ejemplo 2-60		376	1,07	
Ejemplo 2-61		394	1,13	
Ejemplo 2-62		393	0,94	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,41 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J = 2,4, 12,9 Hz), 7,95-7,65 (6H, m), 7,40-7,10 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,65-3,40 (2H, m), 1,25 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,14-1,10 (1H, m), 0,68-0,54 (1H, m), 0,48-0,22 (3H, m)
Ejemplo 2-63		407	1,02	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,44 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J = 2,1, 12,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,86-7,60 (4H, m), 7,42-7,10 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,37-4,25 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,40-3,25 (1H, m), 2,70-2,54 (1H, m), 2,10-1,62 (6H, m), 1,16 (3H, d, J = 6,6 Hz)

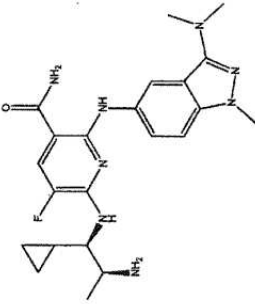
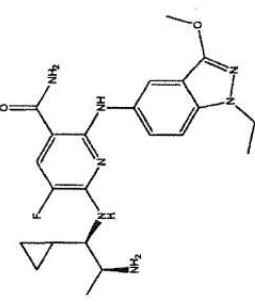
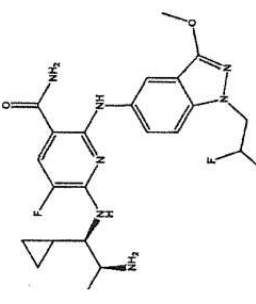
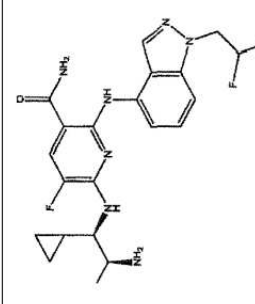
Ejemplo 2-64		381	0,93	6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-65		395	1,02	6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-66		409	1,08	6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-67		430	0,9	6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida

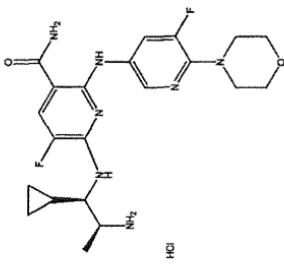
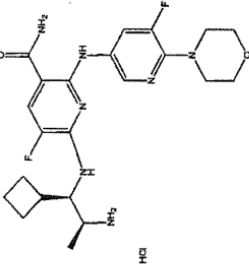
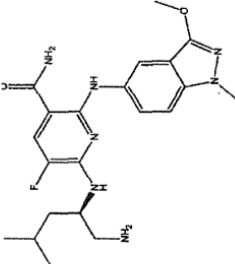
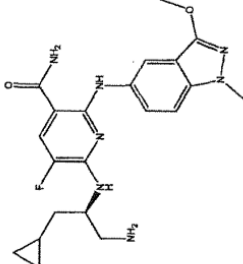
RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,44 (1H, s), 8,08-7,97 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,92-7,66 (4H, m), 7,40-7,16 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,20-4,06 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,46-3,26 (1H, m), 1,64-1,48 (2H, m), 1,47-1,13 (6H, m), 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz)

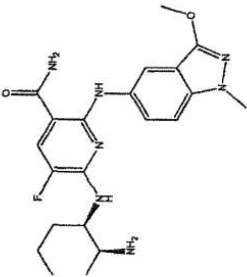
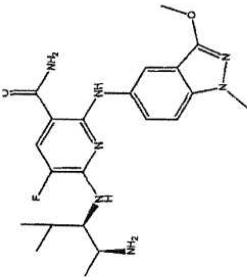
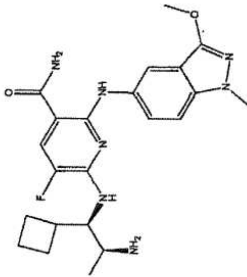
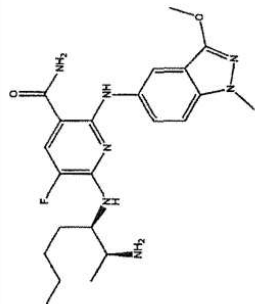
RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,40 (1H, s), 8,08-7,97 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,85-7,62 (4H, m), 7,40-7,10 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,26-4,12 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,40-3,26 (1H, m), 1,66-1,48 (2H, m), 1,38-1,24 (1H, m), 1,17 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,76 (3H, d, J = 6,6 Hz)

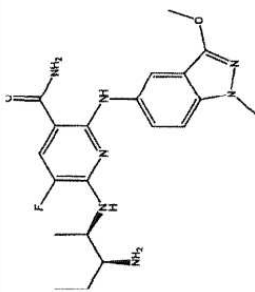
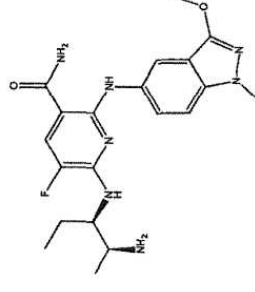
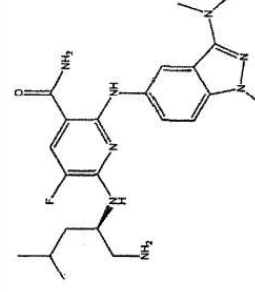
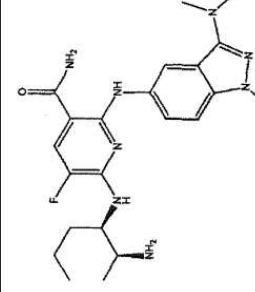
RMN 1H (DMSO-d6) δ : 12,23 (1H, s), 8,58-8,47 (2H, m), 8,17 (2H, s), 8,03 (1H, d, J = 12,0 Hz), 8,02-7,80 (4H, m), 7,68-7,40 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,37-4,22 (1H, m), 3,76-3,62 (1H, m), 2,02-1,80 (2H, m), 1,80-1,54 (4H, m), 1,62-1,34 (2H, m)

Ejemplo 2-68		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piridin-3-il)amino)nicotinamida	430	0,86	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 12,24 (1H, s), 8,67-8,48 (3H, m), 8,15-7,75 (6H, m), 7,60-7,40 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,38-4,23 (1H, m), 3,75-3,60 (1H, m), 2,04-1,80 (2H, m), 1,80-1,54 (4H, m), 1,54-1,32 (2H, m)
Ejemplo 2-69		2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	427	1,02	
Ejemplo 2-70		2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	427	1,02	
Ejemplo 2-71		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	448	0,94	

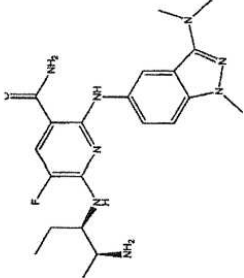
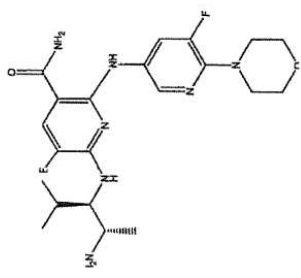
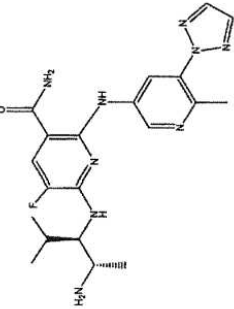
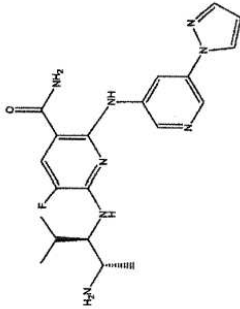
Ejemplo 2-72		441	0,9	
Ejemplo 2-73		442	1,01	
Ejemplo 2-74		478	0,97	
Ejemplo 2-75		448	0,97	

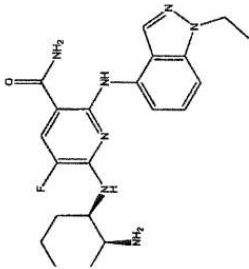
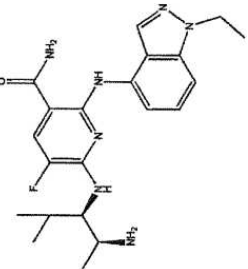
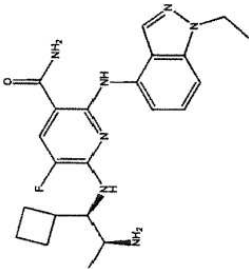
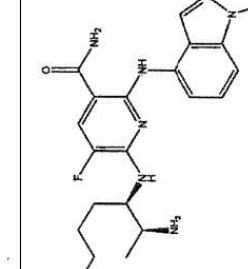
Ejemplo 2-76		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida	448	0,87	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,46 (1H, m), 8,10-7,55 (6H, m), 7,45-6,98 (3H, m), 3,74 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,69-3,58 (1H, m), 3,60-3,45 (1H, m), 3,24 (4H, t, J = 4,6 Hz), 1,23 (3H, d, J = 8,4 Hz), 1,13-1,00 (1H, m), 0,88-0,20 (4H, m)
Ejemplo 2-77		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida	462	0,96	RMN 1H (BMSO-d6) δ: 11,49 (1H, s), 8,20-7,50 (7H, m), 7,40-6,75 (3H, m), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,74 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,35-3,25 (4H, m), 2,74-2,60 (1H, m), 2,10-1,62 (6H, m), 1,14 (3H, d, J = 7,5 Hz)
Ejemplo 2-78		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	430	1,06	RMN 1H (MeOD) δ: 7,96 (1H, s a), 7,73 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,32 (1H, s a), 7,32 (1H, s a), 4,44-4,37 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,18-2,98 (2H, m), 1,77-1,60 (2H, m), 1,46-1,36 (1H, m), 0,93 (6H, t, J = 7,0 Hz).
Ejemplo 2-79		(R)-6-((1-amino-3-ciclopropilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	428	1,02	

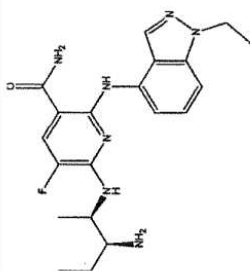
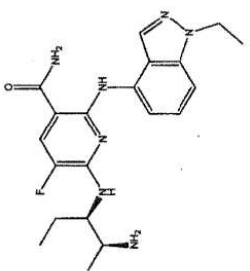
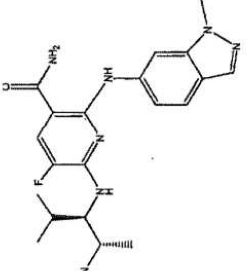
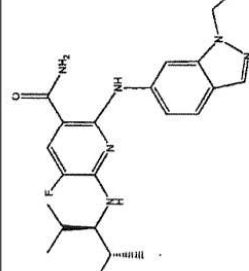
Ejemplo 2-80		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	430	1	
Ejemplo 2-81		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	430	1	
Ejemplo 2-82		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	442	1,05	
Ejemplo 2-83		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	444	1,1	RMN 1H (MeOD) δ: 7,92 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,9, 1,7 Hz), 4,34-4,27 (1H, m), 4,04 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,46-3,41 (1H, m), 1,68-1,58 (2H, m), 1,51-1,34 (4H, m), 1,22 (3H, d, J = 7,3 Hz), 0,93 (3H, t, J = 6,9 Hz),

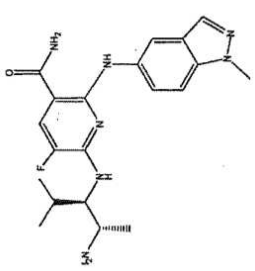
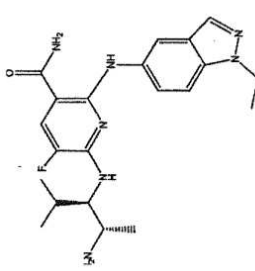
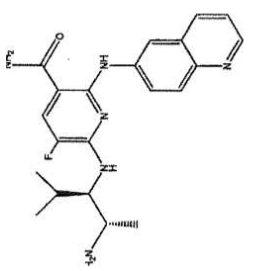
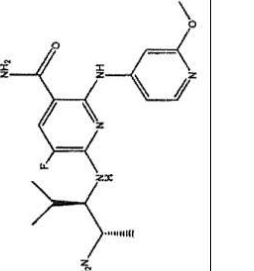
Ejemplo 2-84		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	416	0,93	
Ejemplo 2-85		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	430	0,97	
Ejemplo 2-86		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-yl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	443	1,04	
Ejemplo 2-87		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-yl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	443	1	

Ejemplo 2-88		6-(((2S,3R)-2-amino-4-methylpentan-3-yl)amino)-2-((3-(dimethylamino)-1-methyl-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	443	0,98	
Ejemplo 2-89		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	455	1,02	RMN ¹ H (MeOD) δ: 7,99 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,84 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 9,9, 3,3 Hz), 4,14-4,05 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,40 (6H, s), 2,69-2,54 (1H, m), 2,13-2,02 (2H, m), 1,98-1,78 (4H, m), 1,18 (3H, d, J = 7,3 Hz).
Ejemplo 2-90		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	457	1,07	
Ejemplo 2-91		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	429	0,88	

Ejemplo 2-92		6-(((3R,4S)-4-amino-3-ethyl-2-((3-(dimethylamino)-1-methyl-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	443	0,95	
Ejemplo 2-93		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida	450	0,99	
Ejemplo 2-94		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	428	0,95	
Ejemplo 2-95		2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	413	0,94	

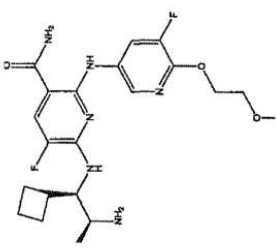
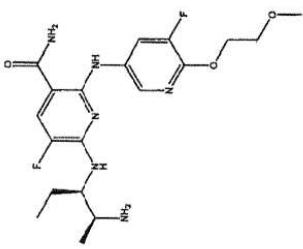
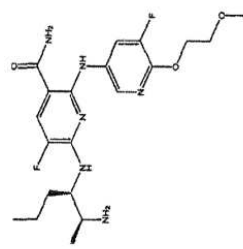
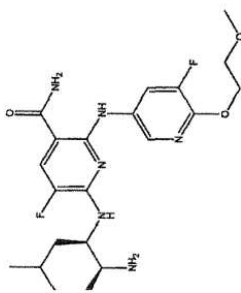
Ejemplo 2-96		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	414	1,01	
Ejemplo 2-97		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-yl)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	414	0,97	
Ejemplo 2-98		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	426	1,02	
Ejemplo 2-99		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	428	1,08	

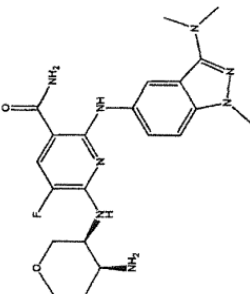
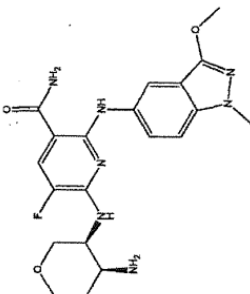
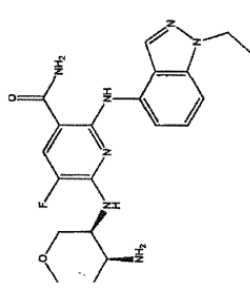
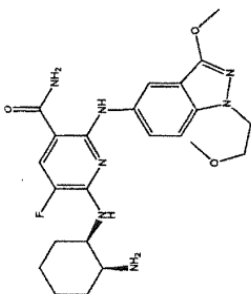
Ejemplo 2-100		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	400	0,93	
Ejemplo 2-101		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	414	0,98	RMN ¹ H (MeOD) δ: 8,06 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,45 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,31 (1H, td, J = 7,3, 3,3 Hz), 3,42-3,34 (1H, m), 1,81-1,67 (2H, m), 1,67-1,53 (2H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,6 Hz).
Ejemplo 2-102		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-yl)amino)nicotinamida	400	0,93	
Ejemplo 2-103		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-yl)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-6-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	414	0,99	

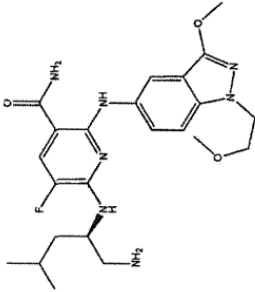
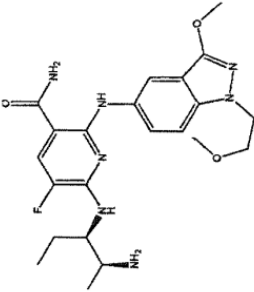
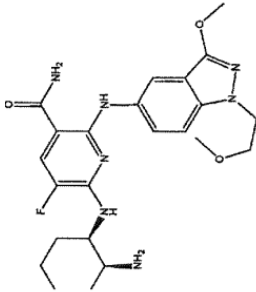
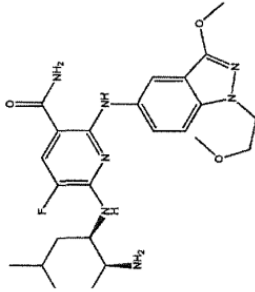
Ejemplo 2-104		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	400	0,91	
Ejemplo 2-105		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	414	0,98	
Ejemplo 2-106		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	397	0,72	
Ejemplo 2-107		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida	377	0,6	

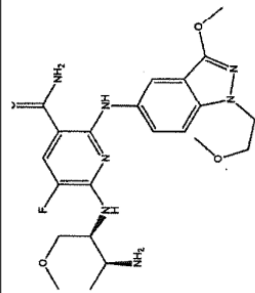
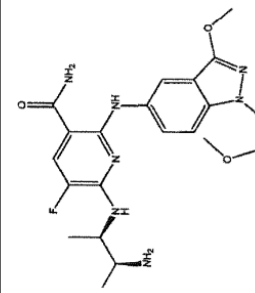
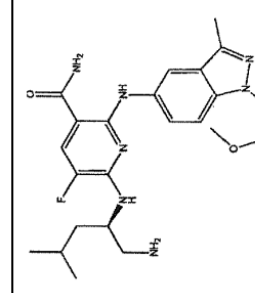
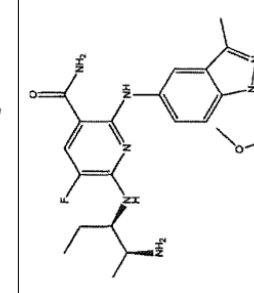
Ejemplo 2-108		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	407	1,01	
Ejemplo 2-109		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida	421	0,72	
Ejemplo 2-110		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	375	0,68	
Ejemplo 2-111		6-(((2S,3R)-2-amino-4-metilpentan-3-il)amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	387	0,76	

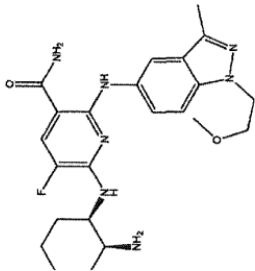
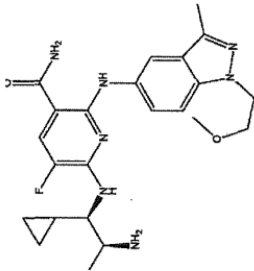
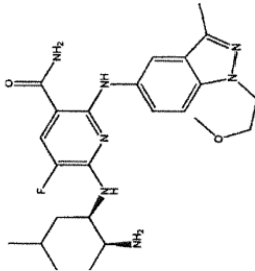
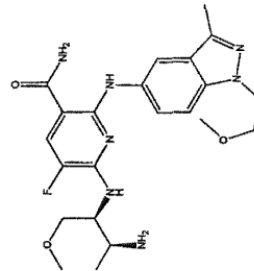
Ejemplo 2-112		6-(((2S,3R)-2-amino-5-methylhexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	458	1,02	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,56 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,12 (2H, s), 7,93 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,85-7,55 (4H, m), 7,45-7,15 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,34-4,20 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,40-3,20 (1H, m), 1,64-1,44 (2H, m), 1,34-1,12 (1H, m), 1,02 (3H, d, J = 7,2 Hz), 0,84 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,63 (3H, d, J = 5,7 Hz)
Ejemplo 2-113		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	442	0,89	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,61 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,12 (2H, s), 8,05-7,70 (5H, m), 7,40-7,17 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,89 (3H, s), 3,58-3,54 (1H, m), 3,50-3,30 (1H, m), 1,14 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,08-0,94 (1H, m), 0,54-0,42 (1H, m), 0,42-0,30 (1H, m), 0,26-0,10 (2H, m)
Ejemplo 2-114		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	456	0,98	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,56 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,14 (2H, s), 7,92 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,85-7,55 (4H, m), 7,50-7,10 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,40-4,28 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,40-3,26 (1H, m), 2,62-2,50 (1H, m), 1,95-1,80 (2H, m), 1,80-1,62 (4H, m), 1,06 (3H, d, J = 7,5 Hz)
Ejemplo 2-115		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)nicotinamida	437	0,95	

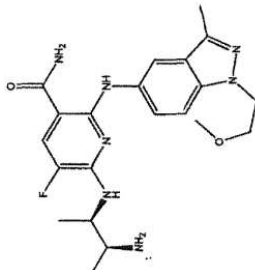
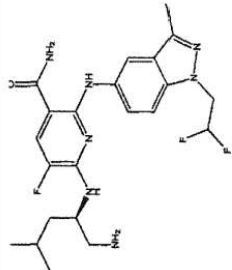
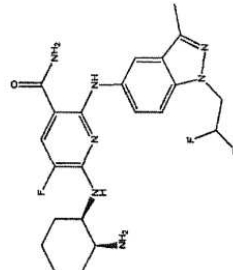
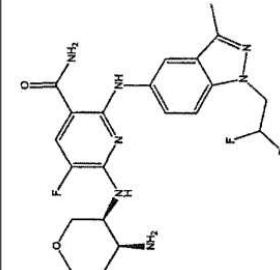
Ejemplo 2-116		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)nicotinamida	451	1,03	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 11,44 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J = 2,3, 12,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,88-7,66 (4H, m), 7,40-7,12 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,46-4,39 (2H, m), 4,37-4,25 (1H, m), 3,72-3,65 (2H, m), 3,40-3,26 (4H, m), 2,75-2,55 (1H, m), 2,15-1,62 (6H, m), 1,16 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-117		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)nicotinamida	425	0,94	
Ejemplo 2-118		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)nicotinamida	439	1,02	
Ejemplo 2-119		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxietoxi)piridin-3-il)amino)nicotinamida	453	1,08	

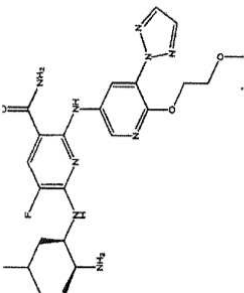
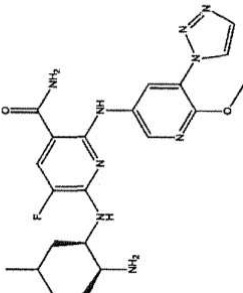
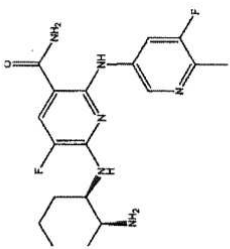
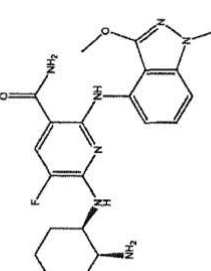
Ejemplo 2-120		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	445	0,81	
Ejemplo 2-121		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	432	0,84	
Ejemplo 2-122.		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	416	0,87	
Ejemplo 2-123		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	472	0,94	RMN 1H (MeOD) δ: 8,10 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,61-4,67 (1H, m), 4,34 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,06 (3H, s), 3,76 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,68-3,54 (1H, m), 3,13 (3H, s), 1,52-1,37 (8H, s),

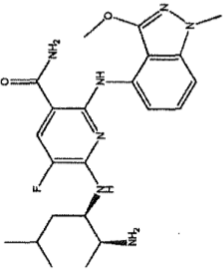
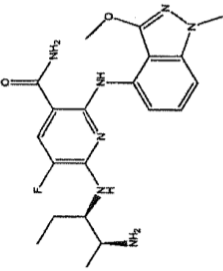
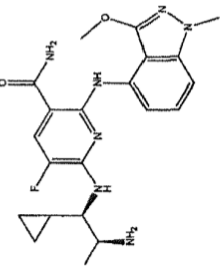
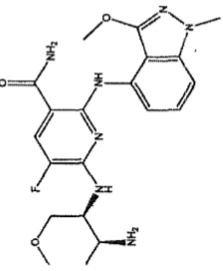
Ejemplo 2-124		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	474	1,02	
Ejemplo 2-125		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	460	0,9	
Ejemplo 2-126		6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	474	0,98	
Ejemplo 2-127		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	488	1,11	

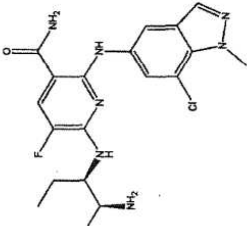
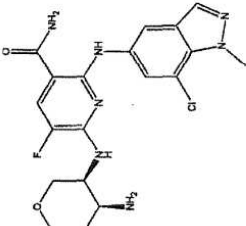
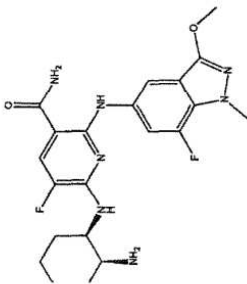
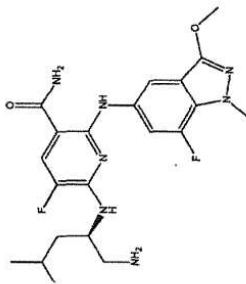
Ejemplo 2-128		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	476	0,93	
Ejemplo 2-129		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	460	0,94	
Ejemplo 2-130		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	458	1,02	
Ejemplo 2-131		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	444	0,9	

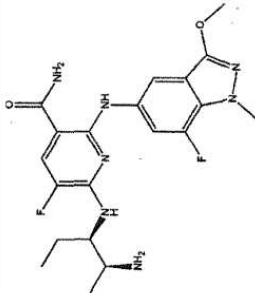
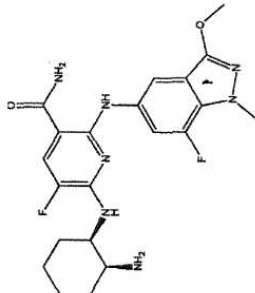
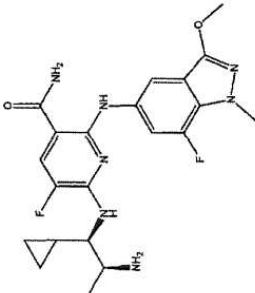
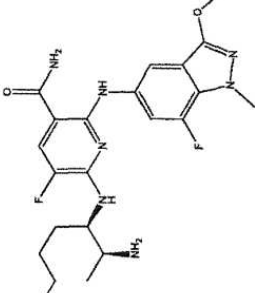
Ejemplo 2-132		6-(((2S,3R)-2-amino-2-(2-methoxyethyl)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	458	0,99	
Ejemplo 2-133		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	456	0,94	
Ejemplo 2-134		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	472	1,05	
Ejemplo 2-135		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	460	0,88	RMN 1H (MeOD) δ: 7,86 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,52 (1H, s a), 4,62 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,44-4,38 (1H, m), 3,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,78-3,74 (1H, m), 3,65-3,65 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,28 (3H, s), 2,58 (3H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,6 Hz).

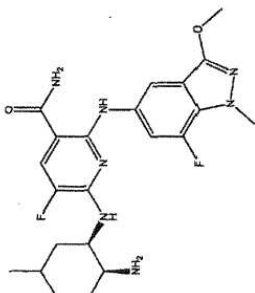
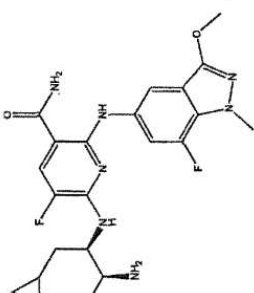
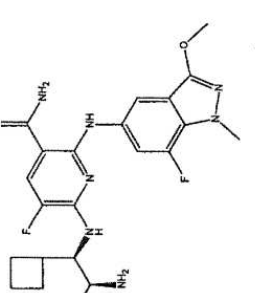
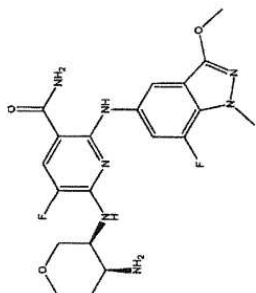
Ejemplo 2-136		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-methoxyethyl)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	444	0,88	
Ejemplo 2-137		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	464	1,03	
Ejemplo 2-138		6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	464	1,02	
Ejemplo 2-139		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	466	0,92	

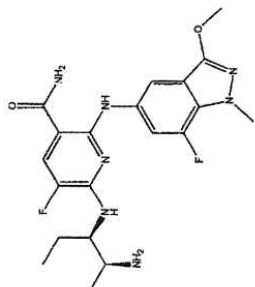
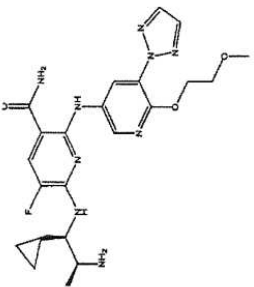
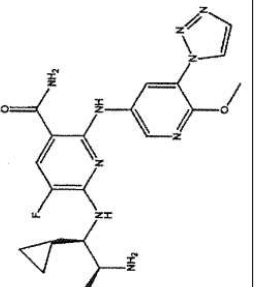
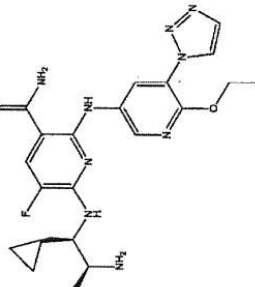
Ejemplo 2-140		6-(((2S,3R)-2-amino-5-methylhexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-methoxyethyl)-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	502	1,07	
Ejemplo 2-141		6-(((2S,3R)-2-amino-5-methylhexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	458	1,05	
Ejemplo 2-142		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-yl)amino)nicotinamida	377	0,89	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,84 (1H, s), 8,40-8,34 (1H, m), 8,20-8,11 (1H, m), 8,00-7,75 (5H, m), 7,46-7,28 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,30-4,16 (1H, m), 3,50-3,40 (1H, m), 2,39 (3H, d, J = 2,7 Hz), 2,00-1,80 (2H, m), 1,79-1,64 (4H, m), 1,54-1,34 (2H, m)
Ejemplo 2-143		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	427	1,06	

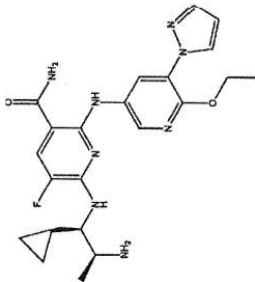
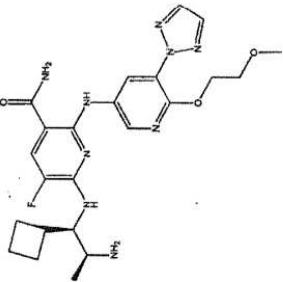
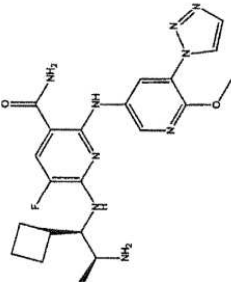
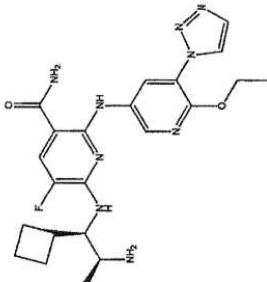
Ejemplo 2-144		444	1,36	
Ejemplo 2-145		415	1,07	
Ejemplo 2-146		428	1,03	
Ejemplo 2-147		432	0,95	

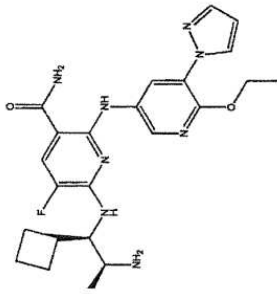
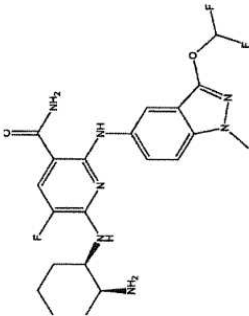
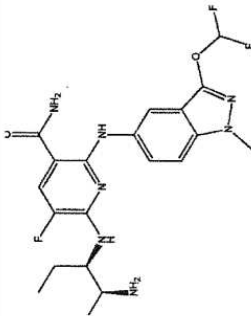
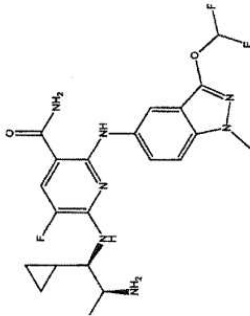
Ejemplo 2-148		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-2-((7-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	420	1,01	
Ejemplo 2-149		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((7-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	436	0,97	
Ejemplo 2-150		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	446	1,06	
Ejemplo 2-151		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	448	1,12	

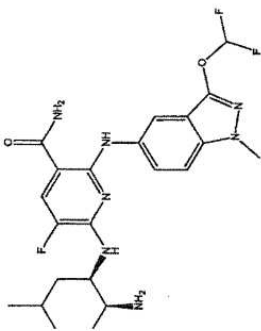
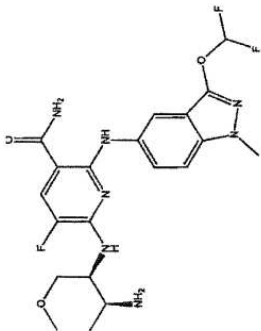
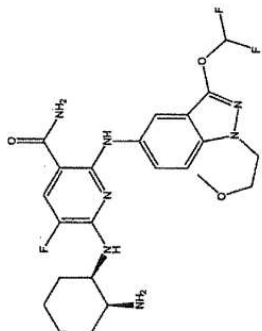
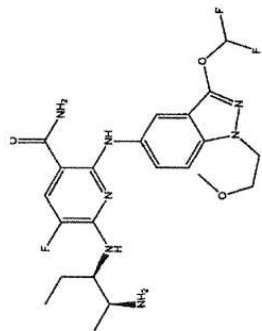
Ejemplo 2-152		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-methoxy-1-methyl-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	434	1,04	
Ejemplo 2-153		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-methoxy-1-methyl-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	448	1,06	
Ejemplo 2-154		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	446	1,07	
Ejemplo 2-155		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	462	1,17	

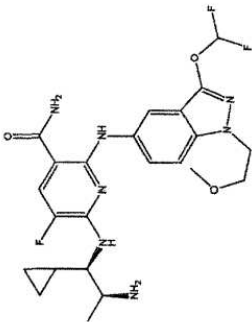
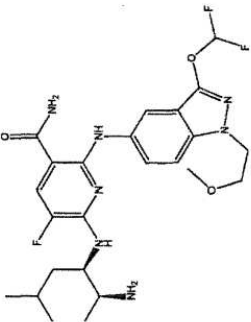
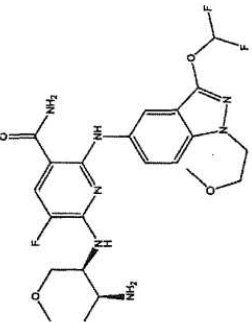
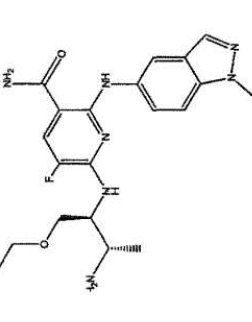
Ejemplo 2-156		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	462	1,15	
Ejemplo 2-157		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	460	1,13	
Ejemplo 2-158		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	460	1,13	
Ejemplo 2-159		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	450	1	

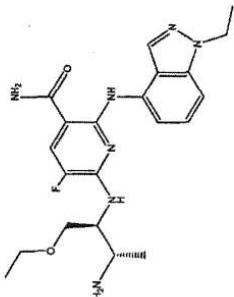
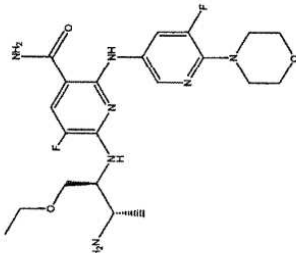
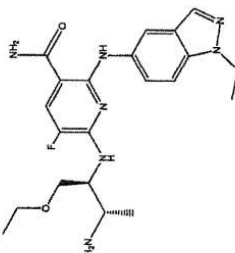
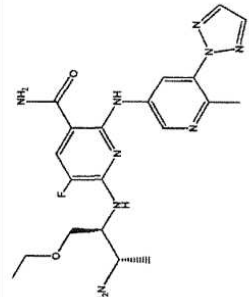
Ejemplo 2-160		6-(((3R,4S)-4-amino-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-methoxy-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	448	1,04	
Ejemplo 2-161		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	486	1	
Ejemplo 2-162		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	442	0,98	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,63 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,65-8,61 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00-7,97 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,90-7,60 (4H, m), 7,40-7,20 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,96 (3H, s), 3,80-3,66 (1H, m), 3,54-3,40 (1H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,10-0,96 (1H, m), 0,55-0,28 (3H, m), 0,20-0,10 (1H, m)
Ejemplo 2-163		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	456	1,07	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,63 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,66-8,62 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02-7,62 (6H, m), 7,40-7,12 (2H, m), 4,42 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,80-3,68 (1H, m), 3,56-3,40 (1H, m), 1,34 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,12-0,98 (1H, m), 0,54-0,30 (3H, m), 0,22-0,10 (1H, m)

Ejemplo 2-164		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutylpropil)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	455	1,2	
Ejemplo 2-165		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutylpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	500	1,04	
Ejemplo 2-166		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutylpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	456	1,07	
Ejemplo 2-167		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutylpropil)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	470	1,17	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,66 (1H, s), 8,95 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,68-8,65 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,01-7,98 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,85-7,45 (4H, m), 7,45-7,16 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,57-4,46 (1H, m), 4,43 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,46-3,25 (1H, m), 2,66-2,50 (1H, m), 1,95-1,52 (6H, m), 1,35 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,6 Hz)

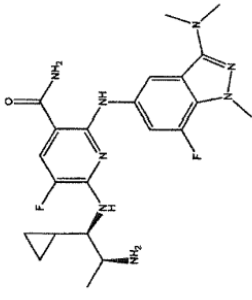
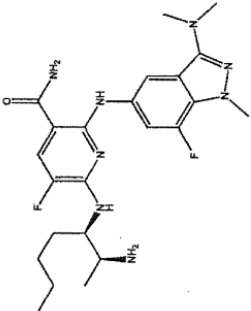
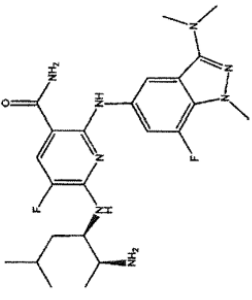
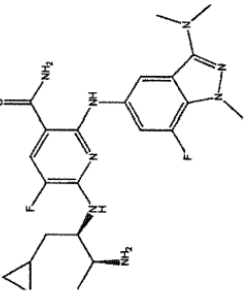
Ejemplo 2-168		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-pirazol-1-yl)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	469	1,32	
Ejemplo 2-169		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclohexil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	464	1,08	RMN 1H (MeOD) δ: 8,24 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,60-7,00 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,31-7,29 (1H, m), 4,45-4,42 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,83-3,80 (1H, m), 1,67-1,67 (8H, m).
Ejemplo 2-170		6-(((2S,3R)-2-amino-1-ciclopentan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	452	1,04	
Ejemplo 2-171		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	464	1,06	

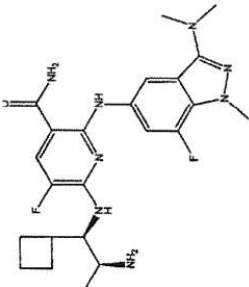
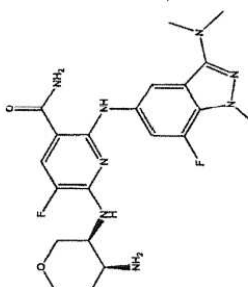
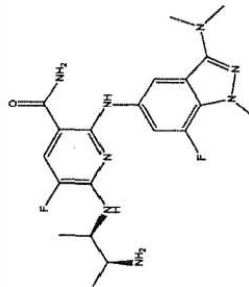
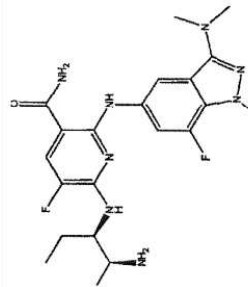
Ejemplo 2-172		6-(((2S,3R)-2-amino-5-methylhexan-3-yl)amino)-2-((3-(difluoromethoxy)-1-methyl-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	480	1, 19	
Ejemplo 2-173		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-yl)amino)-2-((3-(difluoromethoxy)-1-methyl-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	468	1	
Ejemplo 2-174		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(difluoromethoxy)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	508	1, 14	RMN 1H (MeOD) δ: 8,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,36-7,25 (1H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 4,45-4,42 (1H, m), 4,42 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,83-3,80 (1H, m), 3,78 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,28 (3H, s), 1,81-1,66 (8H, m).
Ejemplo 2-175		6-(((2S,3R)-2-aminopentán-3-yl)amino)-2-((3-(difluoromethoxy)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	496	1, 11	

Ejemplo 2-176		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	508	1, 12	
Ejemplo 2-177		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	524	1, 26	
Ejemplo 2-178		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	512	1, 07	RMN 1H (MeOD) δ: 7,97 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 73,3 Hz), 4,45-4,39 (1H, m), 4,42 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 10,2, 3,6 Hz), 3,79 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,72-3,62 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,28 (3H, s), 1,32 (3H, d, J = 7,3 Hz).
Ejemplo 2-179		6-(((2S,3S)-3-amino-1-etoxibutan-2-il)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	416	0, 93	

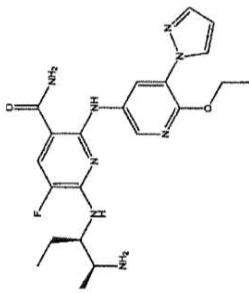
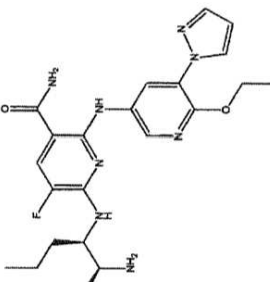
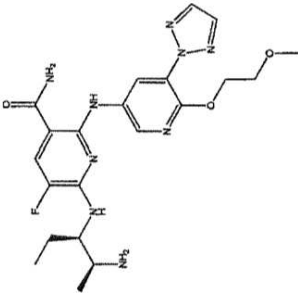
Ejemplo 2-180		6-(((2S,3S)-3-amino-1-ethoxibutan-2-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	430	1,04	
Ejemplo 2-181		6-(((2S,3S)-3-amino-1-ethoxibutan-2-yl)amino)-2-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-yl)amino)nicotinamida	466	0,99	
Ejemplo 2-182		6-(((2S,3S)-3-amino-1-ethoxibutan-2-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	430	1	
Ejemplo 2-183		6-(((2S,3S)-3-amino-1-ethoxibutan-2-yl)amino)-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	444	0,95	

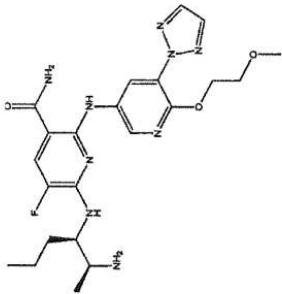
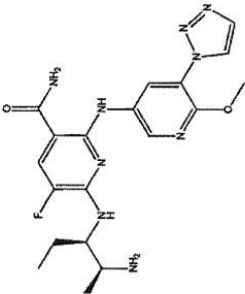
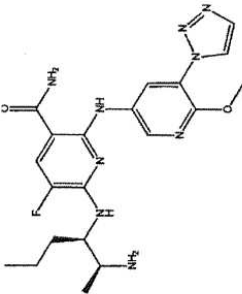
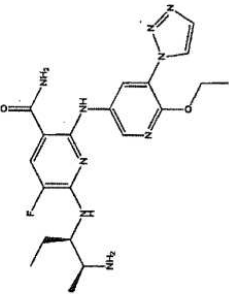
Ejemplo 2-184		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	459	1, 1	RMN 1H (MeOD) δ: 7,81 (2H, m), 7,60 (1H, s a), 4,31-4,28 (1H, m), 4,04 (3H, s a), 3,78-3,77 (1H, m), 3,06 (6H, s a), 2,00-1,55 (8H, m).
Ejemplo 2-185		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	461	1, 15	
Ejemplo 2-186		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	447	1, 05	
Ejemplo 2-187		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	461	1, 13	

Ejemplo 2-188		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	459	1,07	RMN ¹ H (MeOD) δ: 7,81-7,77 (2H, m), 7,47 (1H, s a), 4,21-4,10 (1H, m), 4,07 (3H, s a), 3,67-3,58 (1H, m), 3,40-3,34 (6H, m), 1,35 (3H, d, J = 8,6 Hz), 1,15-1,00 (1H, m), 0,81-0,72 (1H, m), 0,66-0,57 (1H, m), 0,50-0,35 (2H, m).
Ejemplo 2-189		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	475	1,2	
Ejemplo 2-190		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	475	1,22	
Ejemplo 2-191		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	473	1,14	

Ejemplo 2-192		δ-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	471	1, 16	RMN 1H (MeOD) δ: 7,76 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,52 (1H, s), 4,39-4,36 (1H, m), 4,03 (3H, s), 3,67-3,58 (1H, m), 3,21-3,11 (6H, m), 2,70-2,55 (1H, m), 1,96-1,85 (4H, m), 1,32 (3H, s), 1,20 (2H, d, J = 7,3 Hz).
Ejemplo 2-193		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	463	1, 02	RMN 1H (MeOD) δ: 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,49 (m, d, J = 13,9 Hz), 4,37-4,32 (1H, m), 3,99 (3H, s), 3,87-3,59 (1H, m), 3,56-3,51 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,07 (6H, s a), 1,33 (3H, s).
Ejemplo 2-194		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	447	1, 05	RMN 1H (MeOD) δ: 7,76 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 13,0 Hz), 7,52 (1H, s), 4,42-4,36 (1H, m), 4,04 (3H, s), 3,42-3,36 (1H, m), 3,26 (6H, s), 1,73-1,53 (2H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,81 (3H, t, J = 7,6 Hz).
Ejemplo 2-195		6-(((3R,4S)-4-aminohehexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	461	1, 12	

Ejemplo 2-196			416	0,9	
Ejemplo 2-197			430	0,88	RMN 1H (MeOD) δ: 9,41 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,98 (1H, s), 8,19 (2H, s), 7,91 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,85-3,62 (4H, m), 3,39 (3H, s), 2,94 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-198			452	0,93	
Ejemplo 2-199			472	1,17	

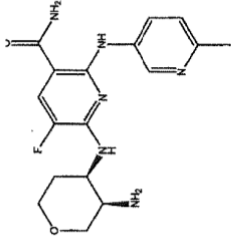
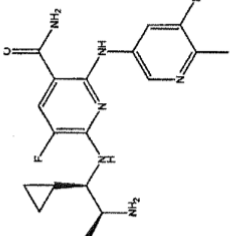
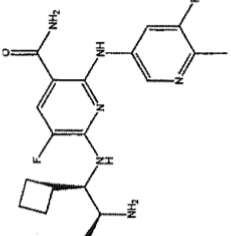
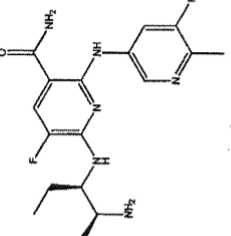
Ejemplo 2-200		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)- 2-((6-ethoxy-5-(1H-pyrazol-1-yl))amino)-3- il)amino)-5-fluoronicotinamida	443	1,17	
Ejemplo 2-201		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-yl)amino)- 2-((6-ethoxy-5-(1H-pyrazol-1-yl))amino)-3- il)amino)-5-fluoronicotinamida	457	1,25	
Ejemplo 2-202		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)- 5-fluoro-2-((6-(2-methoxy-1,2,3-triazol-2-yl))amino)-3- il)amino)nicotinamida	474	0,95	

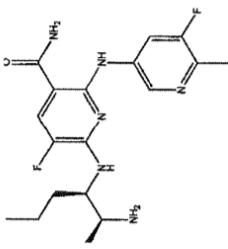
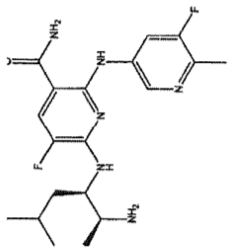
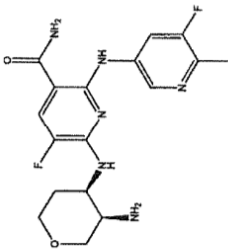
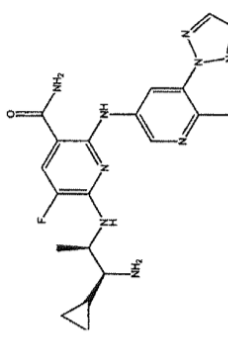
Ejemplo 2-203		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl-4-fluorophenyl)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-methoxyethoxy)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamide	488	1,02	
Ejemplo 2-204		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl-4-fluorophenyl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamide	430	0,92	
Ejemplo 2-205		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl-4-fluorophenyl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamide	444	1	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,63 (1H, s), 8,83 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,64 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,98 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,86-7,50 (4H, m), 7,45-7, (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,47-4,32 (1H, m), 3,40-3,25 (1H, m), 3,96 (3H, s), 1,60-1,42 (2H, m), 1,40-1,10 (2H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,75 (3H, t, J = 7,7 Hz)
Ejemplo 2-206		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl-4-fluorophenyl)amino)-2-((6-ethoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-5-fluoronicotinamide	444	1,01	

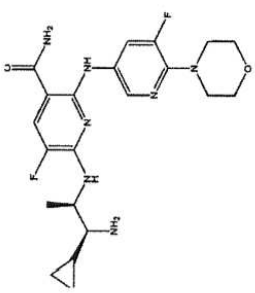
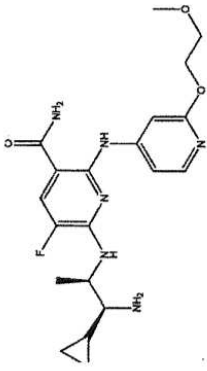
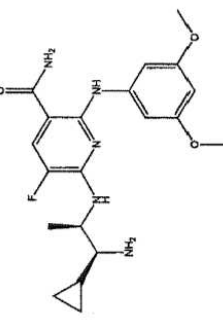
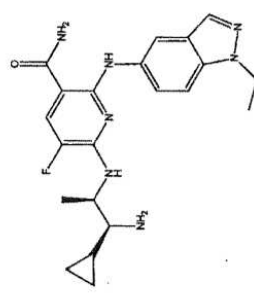
Ejemplo 2-207		458	1,09	
Ejemplo 2-208		414	0,79	RMN 1H (MeOD) δ: 7,78-7,63 (3H, m), 7,60-7,51 (1H, m), 4,24 (1H, td, J = 8,3, 4,4 Hz), 4,10-4,00 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,74-3,53 (3H, m), 2,60 (3H, s), 2,10-1,53 (3H, m)
Ejemplo 2-209		418	0,87	
Ejemplo 2-210		430	0,84	RMN 1H (MeOD) δ: 8,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 4,40 (1H, td, J = 8,4, 4,2 Hz), 4,15-4,05 (4H, m), 3,98-3,55 (7H, m), 2,14-1,80 (2H, m)

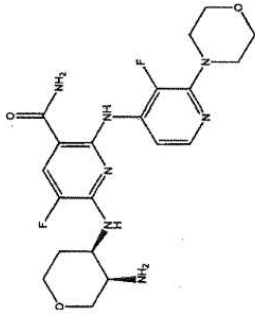
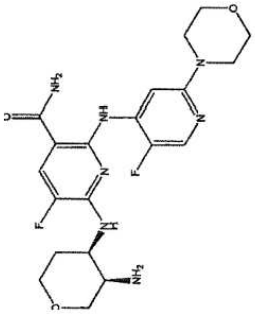
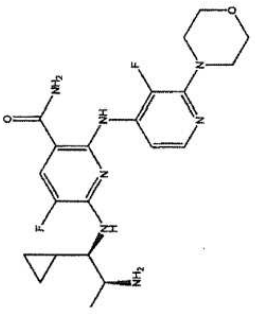
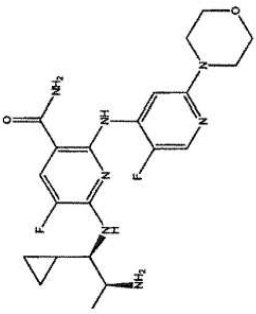
Ejemplo 2-211		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	448	0,93	RMN ¹ H (MeOD) δ: 8,29 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 11,9, 1,7 Hz), 4,93 (1H, td, J = 8,1, 4,6 Hz), 4,65-4,12 (11H, m), 2,65-2,37 (2H, m)
Ejemplo 2-212		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	443	0,81	
Ejemplo 2-213		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	461	0,9	
Ejemplo 2-214		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	428	0,75	RMN ¹ H (MeOD) δ: 9,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,20 (2H, s), 7,90 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,64-4,53 (1H, m), 4,14-4,04 (1H, m), 3,90-3,50 (4H, m), 2,90 (3H, s), 2,20-1,86 (2H, m)

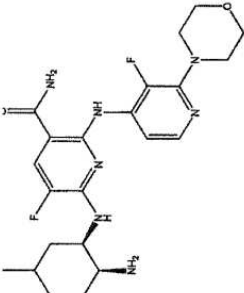
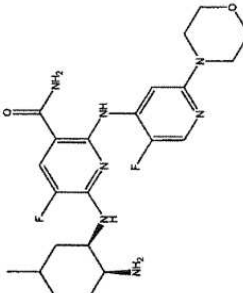
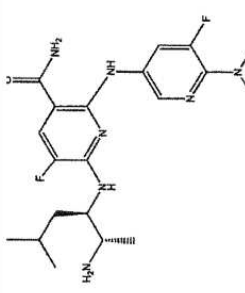
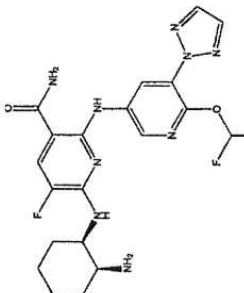
Ejemplo 2-215		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	444	0,79	RMN 1H (MeOD) δ: 8,82 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,56-4,44 (1H, m), 4,12-3,96 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,80-3,60 (3H, m), 3,45-3,35 (1H, m), 2,12-1,82 (2H, m)
Ejemplo 2-216		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metoxi-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	444	0,79	RMN 1H (MeOD) δ: 8,38 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,25 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,02 (2H, s), 7,78 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,40-4,30 (1H, m), 4,08-3,95 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,80-3,67 (2H, m), 3,62-3,40 (2H, m), 2,10-1,76 (2H, m)
Ejemplo 2-217		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida	450	0,81	RMN 1H (MeOD) δ: 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 14,9, 2,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,50-4,40 (1H, m), 4,18-3,65 (9H, m), 3,58-3,50 (4H, m), 2,20-1,83 (2H, m)
Ejemplo 2-218		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	361	0,5	RMN 1H (MeOD) δ: 9,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28-8,20 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,60-4,45 (1H, m), 4,18-4,08 (1H, m), 4,06-3,97 (1H, m), 3,88-3,76 (3H, m), 2,53 (3H, s), 2,23-1,85 (2H, m)

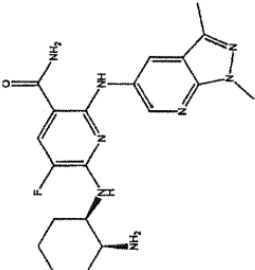
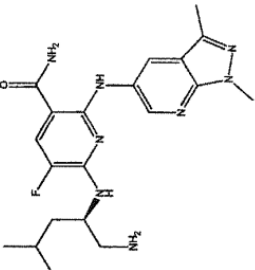
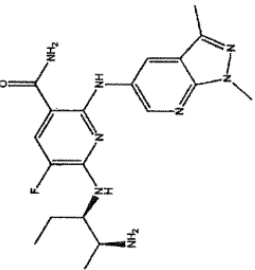
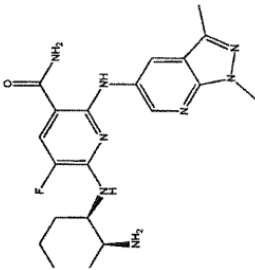
Ejemplo 2-219		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methylpyridin-3-yl)amino)nicotinamida	361	0,48	RMN 1H (MeOD) δ : 9,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,89 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57-4,46 (1H, m), 4,18-4,08 (1H, m), 4,06-3,72 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,23-1,87 (2H, m)
Ejemplo 2-220		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	377	0,83	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,92 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,15-7,70 (6H, m), 7,46-7,26 (2H, m), 3,74-3,60 (1H, m), 3,58-3,42 (1H, m), 2,43 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20-1,06 (1H, m), 0,70-0,58 (1H, m), 0,56-0,38 (2H, m), 0,34-0,22 (1H, m)
Ejemplo 2-221		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	391	0,92	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,91 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,31-8,20 (1H, m), 8,00-7,75 (5H, m), 7,47-7,27 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,44-4,30 (1H, m), 3,42-3,26 (1H, m), 2,77-2,59 (1H, m), 2,44 (3H, d, J = 2,1 Hz), 2,13-1,66 (6H, m), 1,20 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-222		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	365	0,8	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,92 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,20-8,10 (1H, m), 8,05-7,75 (5H, m), 7,50-7,27 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,35-4,21 (1H, m), 3,50-3,36 (1H, m), 2,43 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,80-1,50 (2H, m), 1,25 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz)

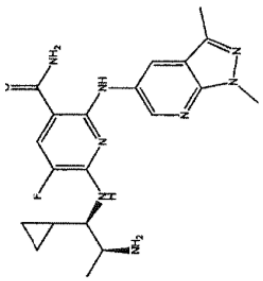
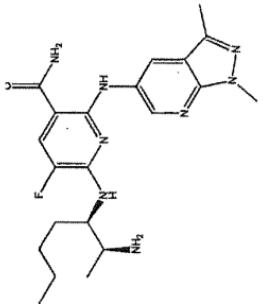
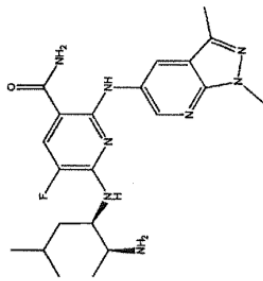
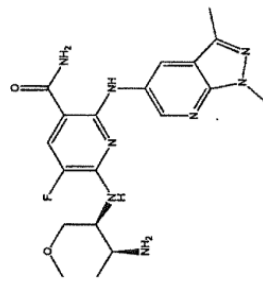
Ejemplo 2-223		6-(((2S,3R)-2-amino-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)amino)nicotinamida	379	0,89	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 11,89 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,18-8,06 (1H, m), 8,04-7,78 (5H, m), 7,48-7,26 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,28-4,14 (1H, m), 3,50-3,34 (1H, m), 2,41 (3H, d, J = 2,7 Hz), 1,68-1,54 (2H, m), 1,50-1,30 (2H, m), 1,24 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,86 (3H, t, J = 7,2 Hz)
Ejemplo 2-224		6-(((2S,3R)-2-amino-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)amino)nicotinamida	393	0,97	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 11,87 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,16-8,06 (1H, m), 8,00-7,70 (5H, m), 7,48-7,24 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,33-4,20 (1H, m), 3,46-3,30 (1H, m), 2,40 (3H, d, J = 2,7 Hz), 1,70-1,54 (2H, m), 1,44-1,30 (1H, m), 1,23 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-225		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)amino)nicotinamida	379	0,72	
Ejemplo 2-226		6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	426	0,84	

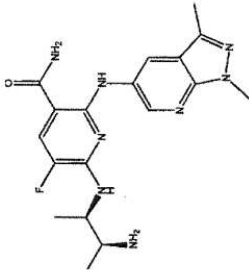
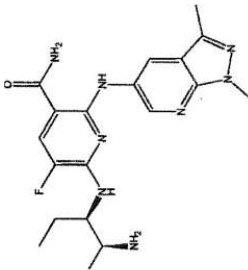
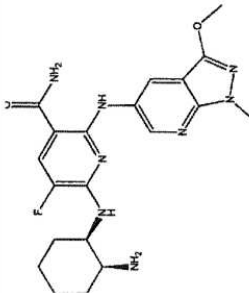
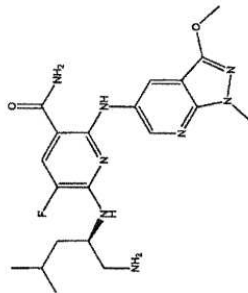
Ejemplo 2-227		6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolin-3-il)amino)nicotinamida	448	0,9	
Ejemplo 2-228		6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida	419	0,63	
Ejemplo 2-229		6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	404	0,96	
Ejemplo 2-230		6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indozol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	412	0,9	

Ejemplo 2-231		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-morfolinipiridin-4-yl)amino)nicotinamida	450	0,65	RMN 1H (MeOD) δ : 8,37 (1H, dd, J = 6,9, 6,6 Hz), 7,96-7,90 (2H, m), 4,56-4,46 (1H, m), 4,17-4,08 (1H, m), 4,07-3,71 (8H, m), 3,61-3,55 (4H, m), 2,26-1,82 (2H, m)
Ejemplo 2-232		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-2-morfolinipiridin-4-yl)amino)nicotinamida	450	0,57	RMN 1H (MeOD) δ : 8,02 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,99-7,90 (2H, m), 4,51-4,41 (1H, m), 4,22-4,10 (1H, m), 4,09-3,79 (6H, m), 3,72-3,49 (6H, m), 2,25-1,93 (2H, m)
Ejemplo 2-233		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-morfolinipiridin-4-yl)amino)nicotinamida	448	0,74	RMN 1H (MeOD) δ : 8,33 (1H, dd, J = 6,6, 6,6 Hz), 7,99-7,93 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,90-3,62 (6H, m), 3,60-3,54 (4H, m), 1,46 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20-1,06 (1H, m), 0,84-0,73 (1H, m), 0,69-0,65 (2H, m), 0,48-0,37 (1H, m)
Ejemplo 2-234		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-2-morfolinipiridin-4-yl)amino)nicotinamida	448	0,67	RMN 1H (MeOD) δ : 8,01 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,96-7,89 (2H, m), 4,22-4,16 (1H, m), 3,91-3,84 (4H, m), 3,74-3,64 (1H, m), 3,58-3,50 (4H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20-1,07 (1H, m), 0,76-0,61 (2H, m), 0,57-0,48 (1H, m), 0,39-0,30 (1H, m)

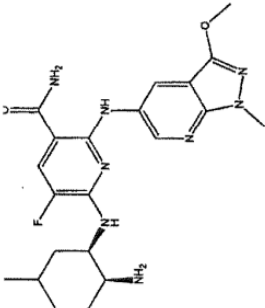
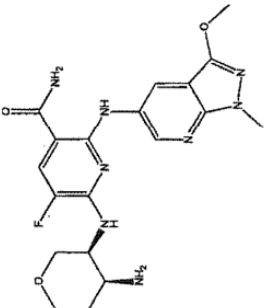
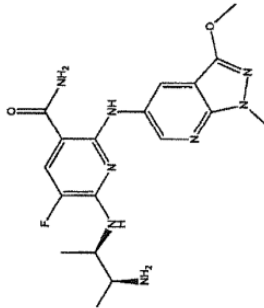
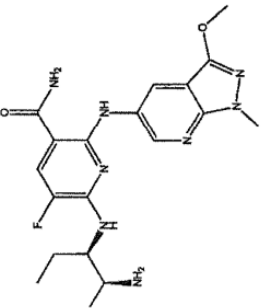
Ejemplo 2-235		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-morfolinpiridin-4-il)amino)nicotinamida	464	0,87	RMN 1H (MeOD) δ : 8,46 (1H, dd, J = 6,9, 6,6 Hz), 7,97-7,91 (2H, m), 4,63-4,50 (1H, m), 3,90-3,83 (4H, m), 3,62-3,55 (5H, m), 1,81-1,62 (2H, m), 1,56-1,44 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-236		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-2-morfolinpiridin-4-il)amino)nicotinamida	464	0,8	RMN 1H (MeOD) δ : 8,03 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,99-7,92 (2H, m), 4,55-4,46 (1H, m), 3,91-3,84 (4H, m), 3,66-3,47 (5H, m), 1,83-1,69 (2H, m), 1,38-1,51 (1H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 5,9 Hz)
Ejemplo 2-237		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida	464	1,04	
Ejemplo 2-238		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-(difluorometoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	478	1,03	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,87 (1H, s), 8,83-8,78 (1H, m), 8,36-8,32 (1H, m), 8,23 (2H, s), 8,02-7,92 (1H, m), 7,95-7,20 (6H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,24-4,10 (1H, m), 3,50-3,40 (1H, m), 1,85-1,65 (2H, m), 1,65-1,45 (4H, m), 1,40-1,15 (2H, m)

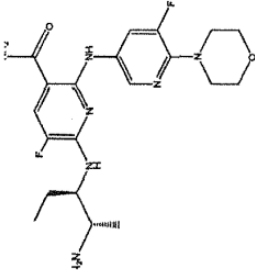
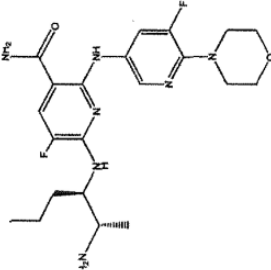
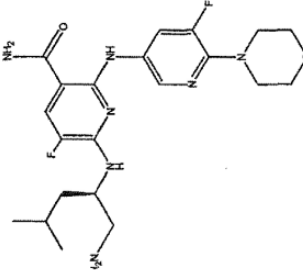
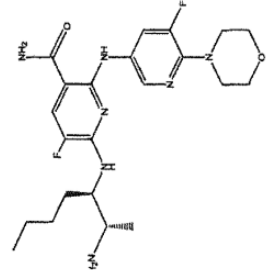
Ejemplo 2-239		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	413	0,84	
Ejemplo 2-240		(R)-6-(1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	415	0,93	
Ejemplo 2-241		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	401	0,82	
Ejemplo 2-242		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	415	0,89	

Ejemplo 2-243		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	413	0,83	RMN ¹ H (MeOD) δ: 8,73 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,83-4,71 (1H, m), 4,03 (3H, s), 3,57-3,50 (1H, m), 2,54 (3H, s), 1,26 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,05-1,00 (1H, m), 0,73-0,66 (1H, m), 0,61-0,52 (1H, m), 0,35-0,28 (2H, m).
Ejemplo 2-244		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	429	0,96	
Ejemplo 2-245		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	429	0,94	
Ejemplo 2-246		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	417	0,77	

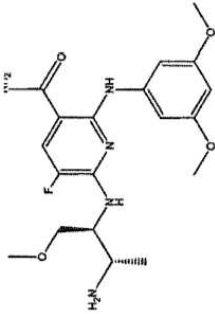
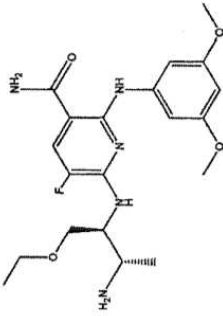
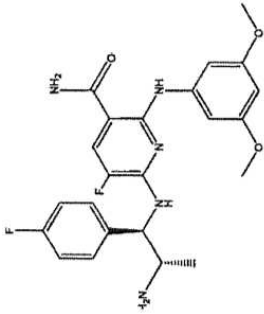
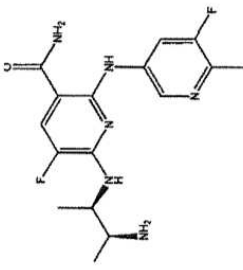
Ejemplo 2-247		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	399	0,78	
Ejemplo 2-248		6-(((3R,4S)-4-aminohehexan-3-yl)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	415	0,85	
Ejemplo 2-249		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)amino)nicotinamida	429	0,89	
Ejemplo 2-250		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)amino)nicotinamida	431	0,98	

Ejemplo 2-251				417	0,87	RMN 1H (MeOD) δ : 8,59 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,21-4,18 (1H, m), 4,07 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,51-3,45 (1H, m), 1,72-1,56 (2H, m), 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz).
Ejemplo 2-252				431	0,94	RMN 1H (MeOD) δ : 8,58 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,32-4,26 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,49-3,40 (1H, m), 1,62-1,32 (4H, m), 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz).
Ejemplo 2-253				429	0,88	
Ejemplo 2-254				445	1	

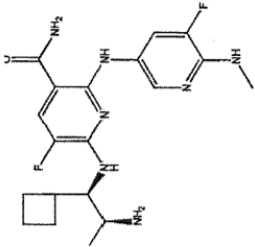
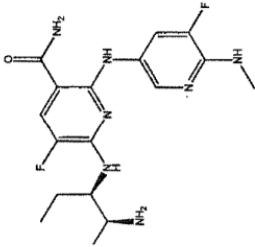
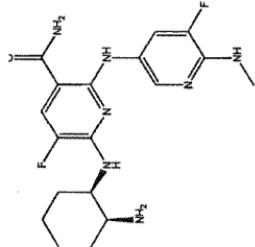
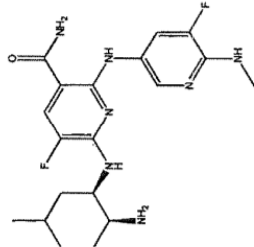
Ejemplo 2-255		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida	445	1	
Ejemplo 2-256		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida	433	0,82	
Ejemplo 2-257		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida	417	0,83	
Ejemplo 2-258		6-(((3R,4S)-4-aminohehexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida	431	0,89	

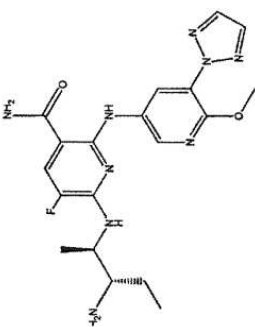
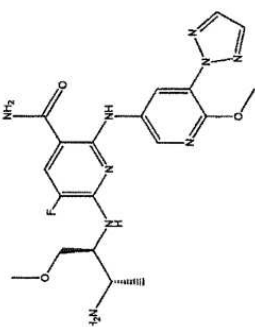
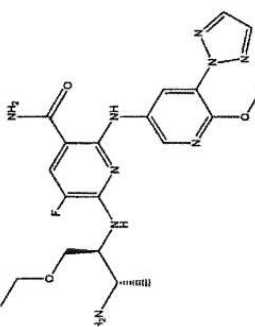
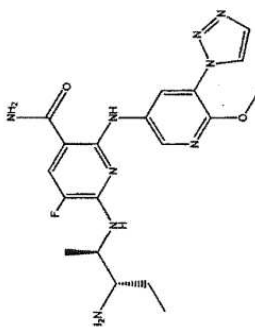
Ejemplo 2-259		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-yl)amino)nicotinamida	436	0,89	
Ejemplo 2-260		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-yl)amino)nicotinamida	450	0,95	
Ejemplo 2-261		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-yl)amino)nicotinamida	450	1	
Ejemplo 2-262		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-yl)amino)nicotinamida	464	1,03	

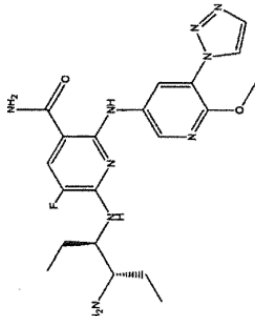
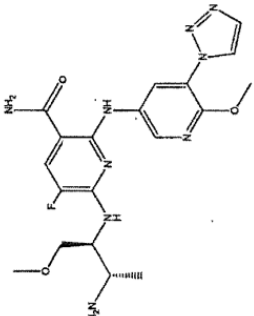
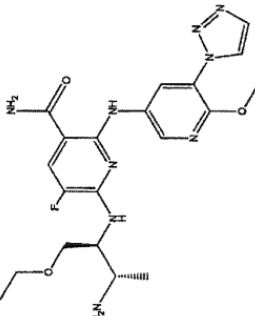
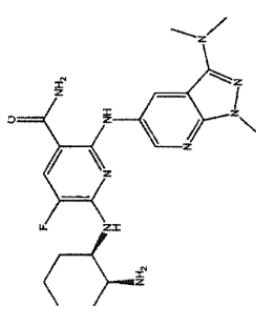
Ejemplo 2-263		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclohexilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	468	1,06	
Ejemplo 2-264		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclohexilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	454	1,11	
Ejemplo 2-265		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	442	0,87	RMN 1H (MeOD) δ: 7,96 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,42-7,32 (1H, m), 4,56 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,82 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,67-3,45 (2H, m), 3,28 (3H, s), 1,28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,13-0,98 (1H, m), 0,80-0,55 (2H, m), 0,43 (2H, d, J = 4,6 Hz).
Ejemplo 2-266		6-(((3R,4S)-4-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	444	0,9	

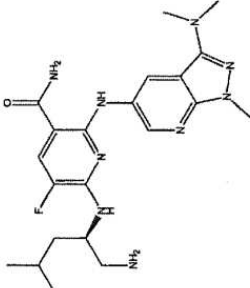
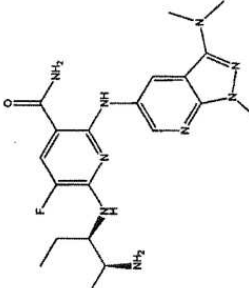
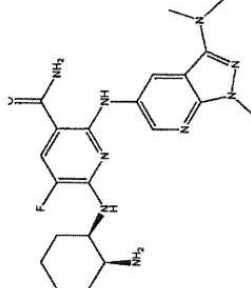
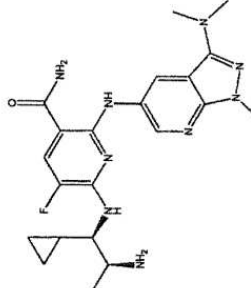
Ejemplo 2-267		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-yl)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	408	0,92	RMN 1H (MeOD) δ : 7,76 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,75 (2H, d, J = 2,3 Hz), 6,19 (1H, t, J = 2,3 Hz), 4,51-4,44 (1H, m), 3,91-3,83 (1H, m), 3,77 (6H, s), 3,68-3,60 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,40-3,34 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,9 Hz),
Ejemplo 2-268		6-(((2S,3S)-3-amino-1-etoxibutan-2-yl)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	422	0,99	
Ejemplo 2-269		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	458	1,04	
Ejemplo 2-270		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-yl)amino)nicotinamida	365	0,79	RMN 1H (DMSO-d6) δ 11,89 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,20-8,02 (4H, m), 7,99 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,98-7,70 (1H, m), 7,46-7,20 (2H, m), 4,40-4,26 (1H, m), 3,32-3,17 (1H, m), 2,43 (3H, d, J = 2,7 Hz), 1,72-1,57 (2H, m), 1,26 (3H, d, J = 7,2 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz)

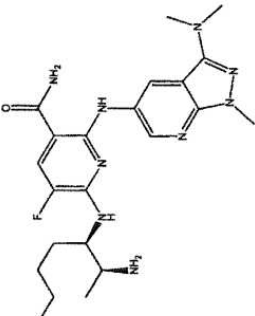
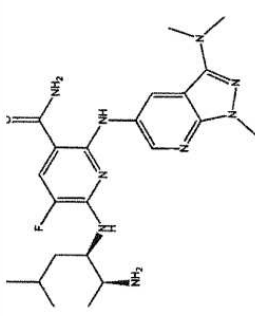
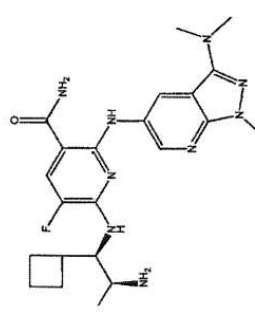
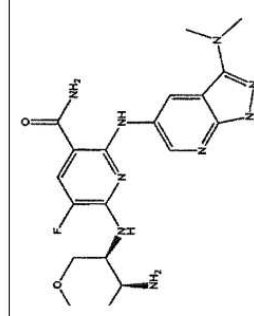
Ejemplo 2-271		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	381	0,76	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,78 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,10-8,02 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,90-7,72 (4H, m), 7,50-7,25 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,46-4,34 (1H, m), 3,60-3,40 (3H, m), 3,30 (3H, s), 2,39 (3H, d, J = 2,7 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-272		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	431	0,92	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,81 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,02-7,80 (6H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60-7,50 (2H, m), 7,48-7,26 (1H, m), 7,25-7,14 (1H, m), 5,38-5,28 (2H, m), 3,80-3,60 (1H, m), 2,43 (3H, d, J = 2,4 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-273		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida	392	0,68	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,23 (1H, s), 8,06-7,65 (7H, m), 7,45-7,10 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,26-4,11 (1H, m), 3,40-3,22 (1H, m), 2,92 (3H, s), 1,90-1,75 (2H, m), 1,75-1,52 (4H, m), 1,50-1,33 (2H, m)
Ejemplo 2-274		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida	392	0,67	

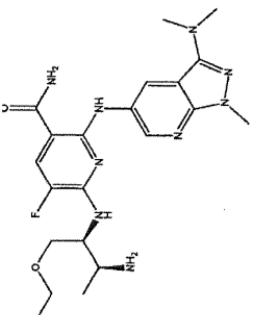
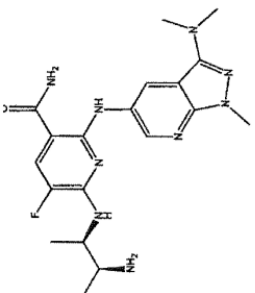
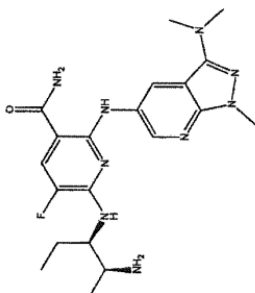
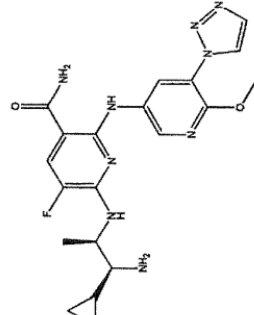
Ejemplo 2-275 	6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida	406	0,77	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,46 (1H, s), 8,50-8,22 (1H, m), 8,10-7,50 (6H, m), 7,45-7,12 (1H, m), 7,02-6,87 (1H, m), 4,46-4,32 (1H, m), 3,40-3,22 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,75-2,55 (1H, m), 2,07-1,60 (6H, m), 1,19 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-276 	6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida	380	0,65	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,40 (1H, s), 8,40-8,16 (1H, m), 8,10-7,65 (6H, m), 7,40-7,12 (1H, m), 7,07-6,92 (1H, m), 4,28-4,07 (1H, m), 3,40-3,25 (1H, m), 2,93 (3H, s), 1,80-1,63 (1H, m), 1,63-1,44 (1H, m), 1,21 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,86 (3H, t, J = 6,9 Hz)
Ejemplo 2-277 	6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida	394	0,74	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,44 (1H, s), 8,48-8,24 (1H, m), 8,15-7,60 (6H, m), 7,40-7,16 (1H, m), 7,10-6,94 (1H, m), 4,36-4,19 (1H, m), 3,40-3,25 (1H, m), 2,95 (3H, s), 1,70-1,48 (2H, m), 1,45-1,23 (2H, m), 1,21 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,83 (3H, t, J = 7,2 Hz)
Ejemplo 2-278 	6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida	408	0,82	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,21 (1H, s), 8,12-7,60 (8H, m), 6,98-6,88 (1H, m), 4,28-4,14 (1H, m), 3,40-3,26 (1H, m), 2,87 (3H, s), 1,64-1,49 (2H, m), 1,40-1,20 (1H, m), 1,16 (3H, d, J = 7,2 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,76 (3H, d, J = 6,6 Hz)

Ejemplo 2-279		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	430	0,82	
Ejemplo 2-280		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	446	0,81	
Ejemplo 2-281		6-(((2S,3S)-3-amino-1-etoxibutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	460	0,88	
Ejemplo 2-282		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	430	0,84	

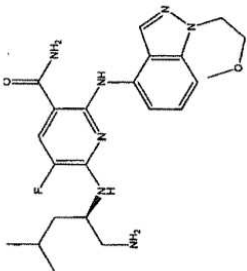
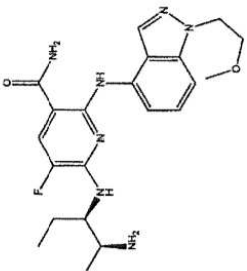
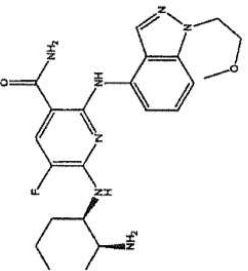
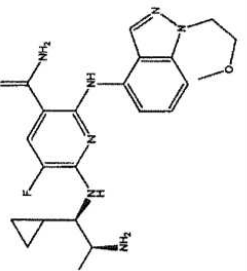
Ejemplo 2-283		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	444	0,89	
Ejemplo 2-284		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	446	0,82	
Ejemplo 2-285		6-(((2S,3S)-3-amino-1-etoxibutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-methoxy-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamida	460	0,89	
Ejemplo 2-286		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	442	0,87	

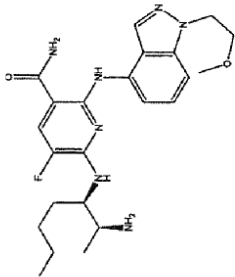
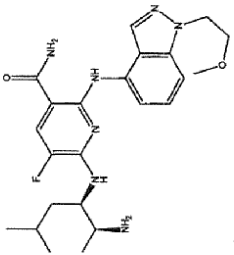
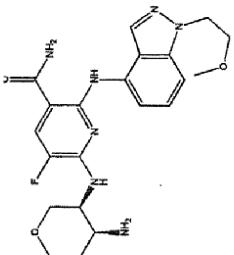
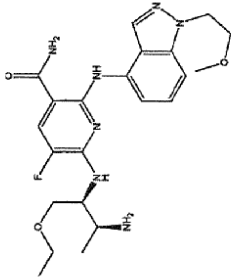
Ejemplo 2-287		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	444	0,95	
Ejemplo 2-288		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	430	0,84	
Ejemplo 2-289		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	444	0,91	
Ejemplo 2-290		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	442	0,86	

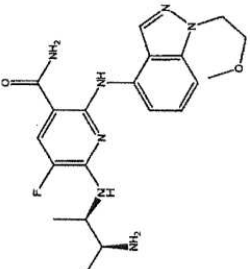
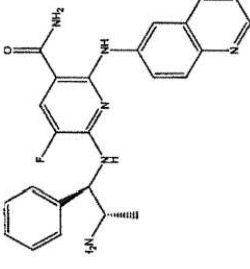
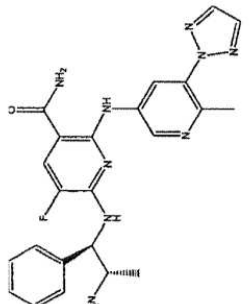
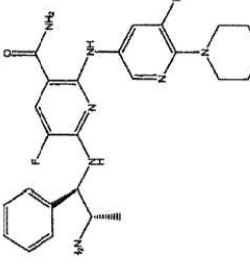
Ejemplo 2-291		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	458	0,98	
Ejemplo 2-292		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	458	0,97	
Ejemplo 2-293		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutil(propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	456	0,93	
Ejemplo 2-294		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	446	0,81	

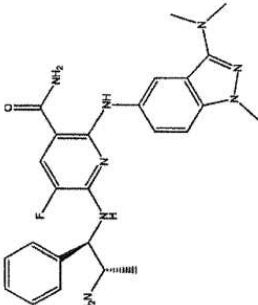
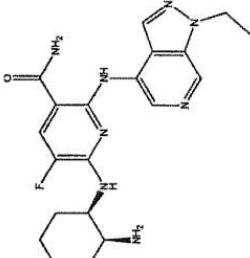
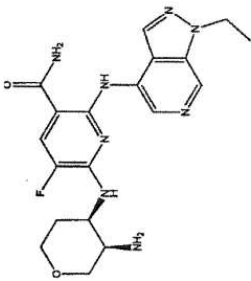
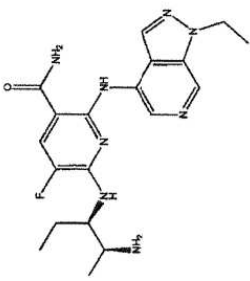
Ejemplo 2-295		6-(((2S,3S)-3-amino-1-etoibutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	460	0,87	
Ejemplo 2-296		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	430	0,81	
Ejemplo 2-297		6-(((3R,4S)-4-aminohecan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	444	0,87	
Ejemplo 2-298		6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	442	0,86	

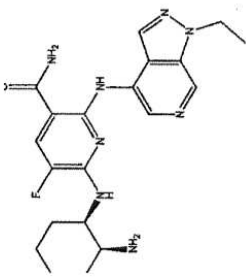
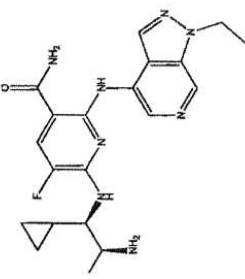
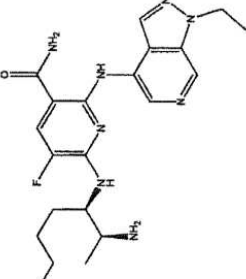
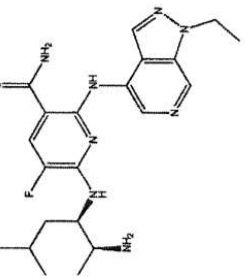
Ejemplo 2-299		6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	442	0,86	
Ejemplo 2-300		6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	462	0,94	
Ejemplo 2-301		6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	441	0,86	
Ejemplo 2-302		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida	442	0,93	RMN 1H (MeOD) δ: 8,11 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,82 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,39-7,34 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = Hz), 4,55 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,38-4,37 (1H, m), 3,90-3,87 (1H, m), 3,83 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,27 (3H, s), 1,93-1,75 (8H, m).

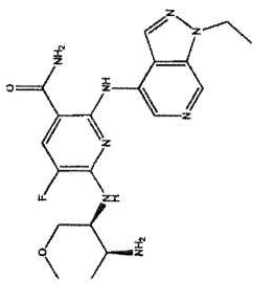
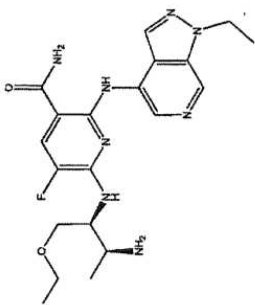
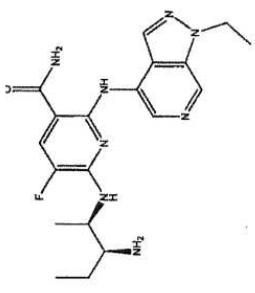
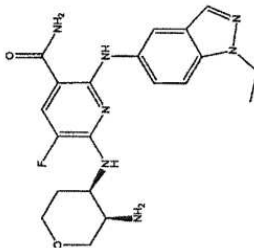
Ejemplo 2-303		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida	444	1,01	
Ejemplo 2-304		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida	430	0,89	
Ejemplo 2-305		6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida	444	0,97	
Ejemplo 2-306		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida	442	0,9	

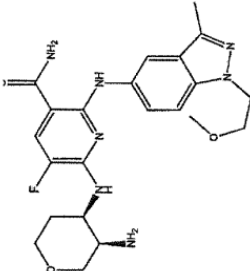
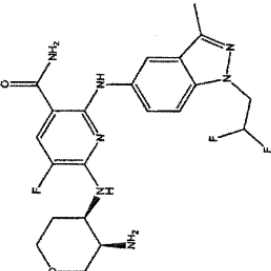
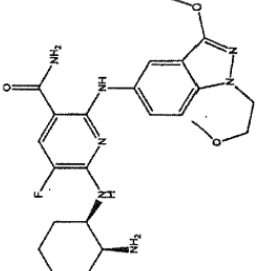
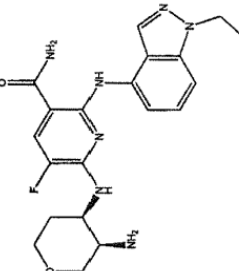
Ejemplo 2-307		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	458	1,05	
Ejemplo 2-308		6-(((2S,3R)-2-amino-6-metilhexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	458	1,03	
Ejemplo 2-309		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	446	0,85	
Ejemplo 2-310		6-(((2S,3S)-3-amino-1-etoxibutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	460	0,92	

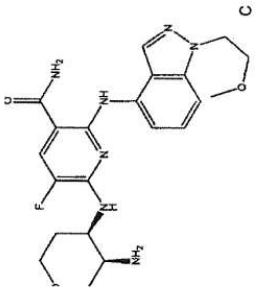
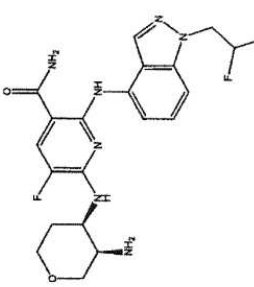
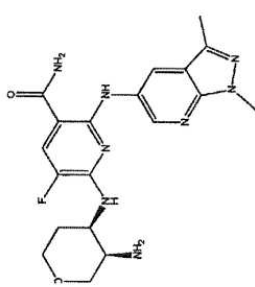
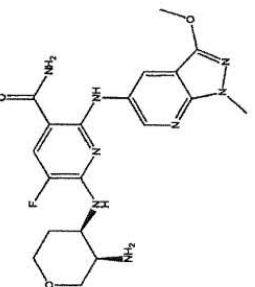
Ejemplo 2-311		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	430	0,88	
Ejemplo 2-312		6-(((1R,2S)-2-amino-1-phenilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-il)amino)nicotinamida	431	0,73	
Ejemplo 2-313		6-(((1R,2S)-2-amino-1-phenilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	462	0,91	RMN 1H (MeOD) δ: 9,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,15 (2H, s), 7,89 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,45-7,26 (6H, m), 5,76 (1H, d, J = 6,6 Hz), 3,99-3,90 (1H, m), 2,87 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-314		6-(((1R,2S)-2-amino-1-phenilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida	484	0,96	

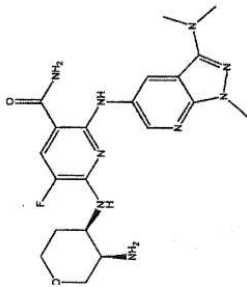
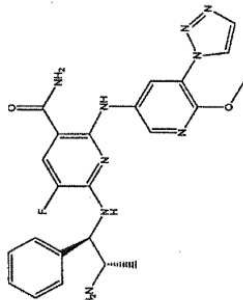
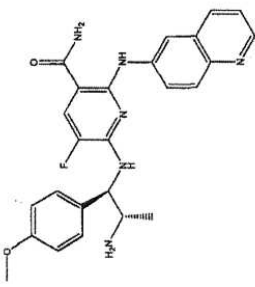
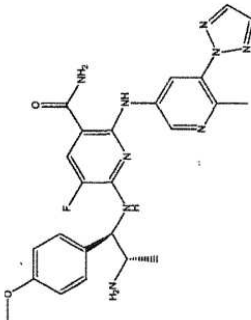
Ejemplo 2-315		6-(((1R,2S)-2-amino-1- fenilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)- 1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5- fluoronicotinamida	477	0,93	
Ejemplo 2-316		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclohexil)amino)-2- ((1-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4- il)amino)-5-fluoronicotinamida	413	0,68	
Ejemplo 2-317		6-(((3R,4R)-3-amino-2H-piran- 4-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4- c]piridin-4-il)amino)-5- fluoronicotinamida	415	0,58	
Ejemplo 2-318		6-(((2S,3R)-2-amino-3-il)amino)- 2-((1-etil-1H-pirazolo [3,4-c]piridin-4- il)amino)-5-fluoronicotinamida	401	0,65	

Ejemplo 2-319		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-pirazol-3,4-c)piridin-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	415	0,73	
Ejemplo 2-320		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-ethyl-1H-pirazol[3,4-c]piridin-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	413	0,66	
Ejemplo 2-321		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-pirazol[3,4-c]piridin-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	429	0,81	
Ejemplo 2-322		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-pirazol[3,4-c]piridin-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	429	0,8	

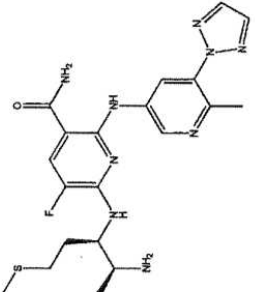
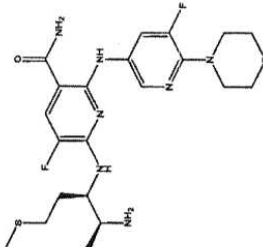
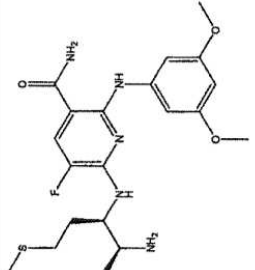
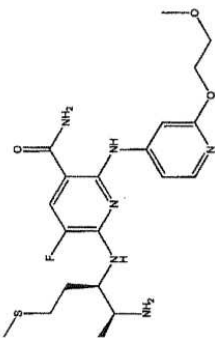
Ejemplo 2-323		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-pirazol-3,4-c)pyridin-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	417	0,61	
Ejemplo 2-324		6-(((2S,3S)-3-amino-1-etoxibutan-2-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-pirazol-3,4-c)pyridin-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	431	0,67	
Ejemplo 2-325		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-pirazol-3,4-c)pyridin-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	401	0,62	
Ejemplo 2-326		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	414	0,82	RMN 1H (MeOD) δ: 7,99 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,9, 1,7 Hz), 4,47 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,28 (1H, td, J = 8,4, 4,6 Hz), 4,06 (1H dd, J = 11,9, 4,6 Hz), 3,80-3,51 (3H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 2,11-1,94 (1H, m), 1,89-1,80 (1H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 2-327		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-methoxyethyl)-3-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	458	0,81	RMN ¹ H (MeOD) δ: 7,74 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,9, 1,7 Hz), 7,60 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,22 (1H, tt, J = 55,5, 3,6 Hz), 4,75 (2H, td, J = 14,7, 3,5 Hz), 4,23-4,14 (1H, m), 4,08-4,00 (1H, m), 3,69-3,59 (3H, m), 3,58-3,48 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,04-1,94 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m).
Ejemplo 2-328		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-2-((1-(2,2-difluoroethyl)-3-metil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	464	0,86	
Ejemplo 2-329		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	474	0,86	
Ejemplo 2-330		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	414	0,82	RMN ¹ H (MeOD) δ: 8,08 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,41-7,36 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,51-4,42 (2H, m), 4,45-4,35 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 3,93-3,89 (2H, m), 3,69-3,63 (2H, m), 2,09-1,87 (2H, m), 1,48 (3H, t, J = 6,9 Hz).

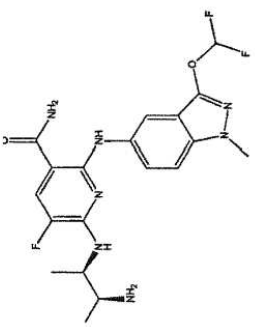
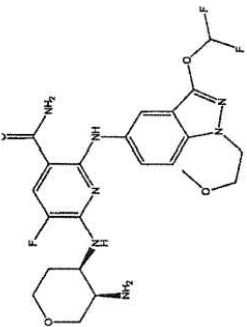
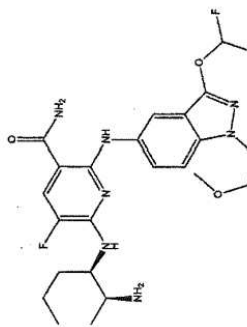
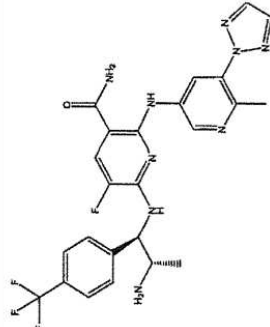
Ejemplo 2-331 	6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida	444	0,82	RMN ¹H (MeOD) δ: 8,08 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,55 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,39-4,32 (1H, m), 4,12-4,03 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,88-3,80 (2H, m), 3,64-3,55 (2H, m), 3,36 (3H, s), 2,07-1,99 (2H, m).
Ejemplo 2-332 	6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	450	0,86	RMN ¹H (MeOD) δ: 8,15 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,48-6,05 (1H, m), 4,84-4,78 (2H, m), 4,42-4,34 (1H, m), 4,14-4,02 (1H, m), 3,92-3,85 (2H, m), 3,70-3,51 (2H, m), 1,93-1,84 (2H, m).
Ejemplo 2-333 	6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	415	0,73	
Ejemplo 2-334 	6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida	431	0,77	

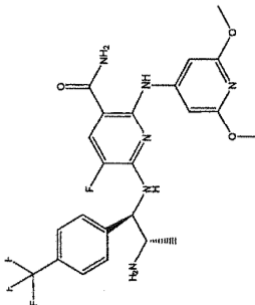
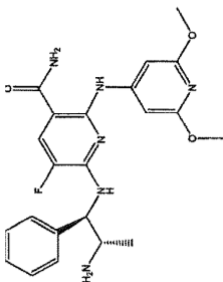
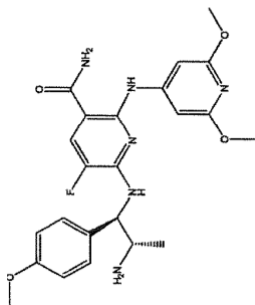
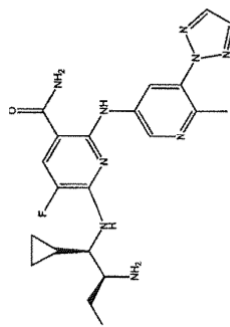
Ejemplo 2-335		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	444	0,76	
Ejemplo 2-336		6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	478	0,93	
Ejemplo 2-337		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-il)amino)nicotinamida	461	0,73	
Ejemplo 2-338		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	492	0,85	RMN 1H (MeOD) δ: 9,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (2H, s), 7,88 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,65 (1H, d, J = 6,6 Hz), 3,91-3,85 (1H, m), 3,75 (3H, s), 2,82 (3H, s), 1,39 (3H, d, J = 7,3 Hz)

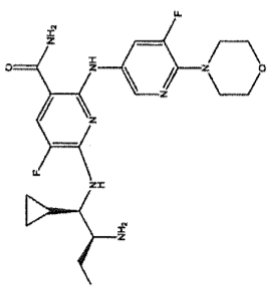
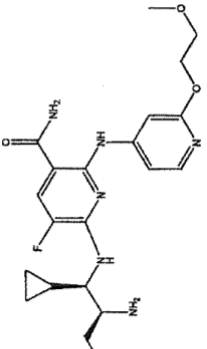
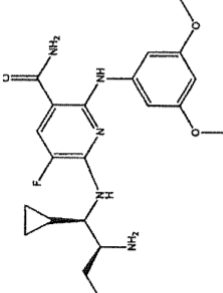
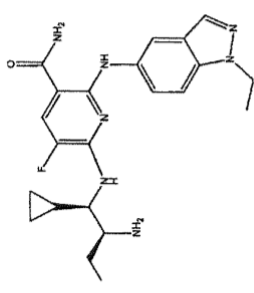
Ejemplo 2-339		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	508	0,91	
Ejemplo 2-340		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-yl)amino)nicotinamida	514	0,96	
Ejemplo 2-341		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	478	0,97	RMN 1H (MeOD) δ: 7,97 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,36-7,27 (3H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,38 (1H, d, J = 5,7 Hz), 4,48 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,81-3,72 (4H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-342		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	507	0,94	

Ejemplo 2-343		6-(((3R,4S)-4-amino-1-(metilitio)pentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	460	0,87	
Ejemplo 2-344		6-(((3R,4S)-4-amino-1-(metilitio)pentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida	482	0,94	
Ejemplo 2-345		6-(((3R,4S)-4-amino-1-(metilitio)pentan-3-il)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	453	0,72	
Ejemplo 2-346		6-(((3R,4S)-4-amino-1-(metilitio)pentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida	438	1	

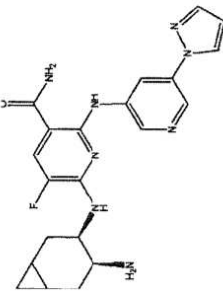
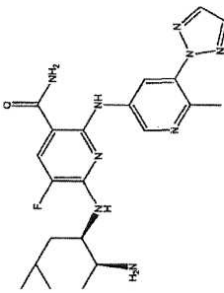
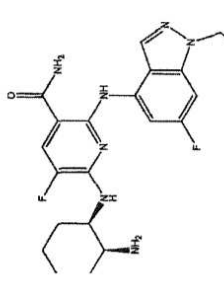
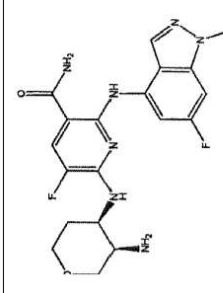
Ejemplo 2-347			423	0,87	
Ejemplo 2-348			466	0,91	RMN 1H (MeOD) δ: 8,14 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 147,0 Hz), 4,44 (1H, td, J = 8,3, 4,0 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 3,93 (3H, s), 3,86-3,74 (2H, m), 3,77-3,65 (2H, m), 2,04-2,00 (2H, m).
Ejemplo 2-349			466	1,08	
Ejemplo 2-350			478	1,09	

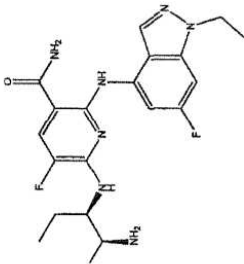
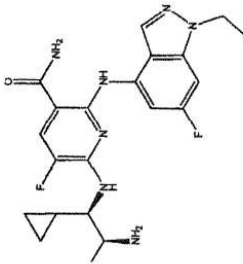
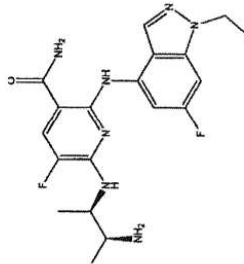
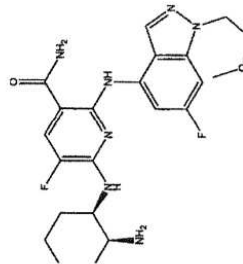
Ejemplo 2-351		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-2-((3-(difluoromethoxy)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	452	0,98	
Ejemplo 2-352		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-2-((3-(difluoromethoxy)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	510	0,94	RMN 1H (MeOD) δ: 8,08 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,34-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 147,0 Hz), 4,43 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,40-4,37 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J = 11,2, 4,6 Hz), 3,79 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,77-3,72 (2H, m), 3,72-3,65 (2H, m), 3,35 (3H, s), 2,09-1,98 (2H, m).
Ejemplo 2-353		6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-yl)amino)-2-((3-(difluoromethoxy)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	510	1,1	
Ejemplo 2-354		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	530	1,02	

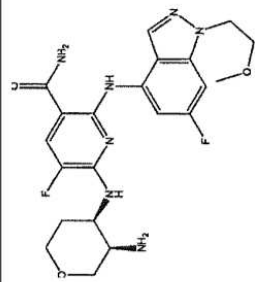
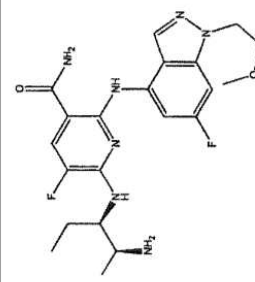
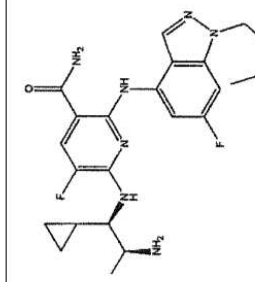
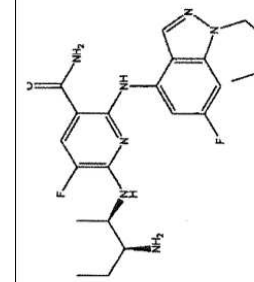
Ejemplo 2-355		509	1, 15	
Ejemplo 2-356		441	0, 99	
Ejemplo 2-357		471	1	
Ejemplo 2-358		440	0, 89	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,87 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,21 (2H, s), 7,97 (5H, m), 7,45-7,32 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,75-3,65 (1H, m), 3,40-3,36 (1H, m), 2,60 (3H, m), 1,65-1,45 (2H, m), 1,11-0,90 (1H, m), 0,76 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,60-0,16 (4H, m)

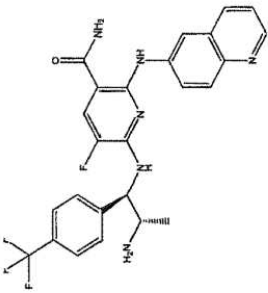
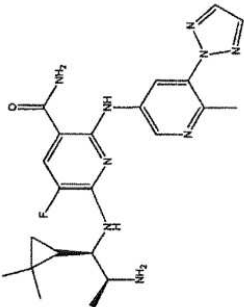
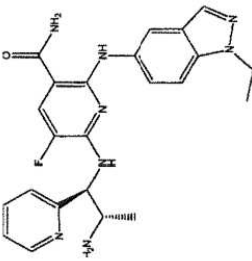
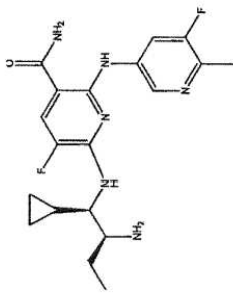
Ejemplo 2-359		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)amino)nicotinamida	462	0,95	
Ejemplo 2-360		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida	433	0,72	
Ejemplo 2-361		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	418	1,03	
Ejemplo 2-362		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	426	0,95	

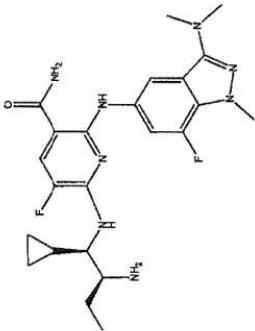
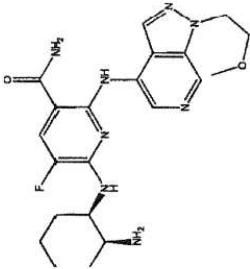
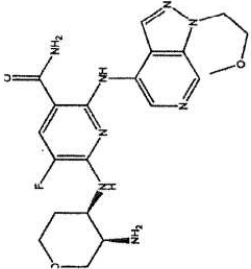
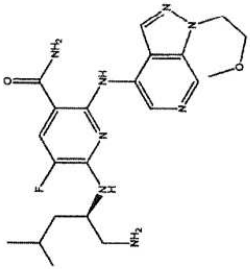
Ejemplo 2-363		(R)-6-((1-amino-3-fenilpropan-2-yl)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	448	1,02	
Ejemplo 2-364		(R)-6-((1-amino-3-fenilpropan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	462	0,96	
Ejemplo 2-365		(R)-6-((1-amino-3-fenilpropan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-yl)amino)nicotinamida	484	1,01	RMN 1H (MeOD) δ: 8,66 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 14,4, 2,1 Hz), 7,72 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,21-7,10 (5H, m), 4,87 (2H, 溶媒ピークと重なっている), 3,92-3,86 (4H, m), 3,63-3,53 (4H, m), 3,19-2,82 (3H, m).
Ejemplo 2-366		2-((5-(1H-pirazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoronicotinamida	425	0,87	

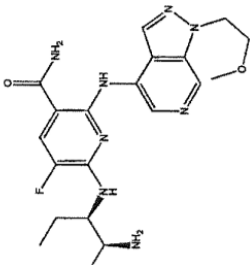
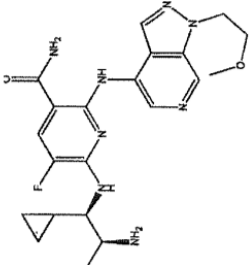
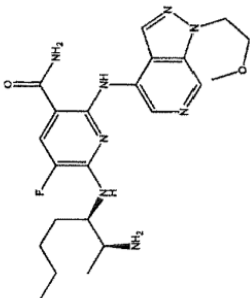
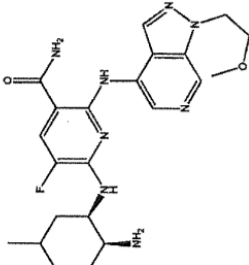
Ejemplo 2-367		423	0,88	
Ejemplo 2-368		438	0,9	
Ejemplo 2-369		430	1,04	
Ejemplo 2-370		432	0,93	RMN 1H (MeOD) δ: 8,10 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,60-4,50 (1H, m), 4,38 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,20-4,10 (1H, m), 4,08-4,00 (2H, m), 3,87-3,66 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,3 Hz).

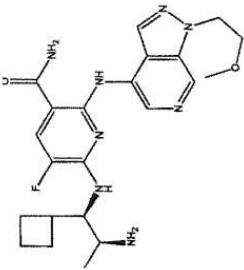
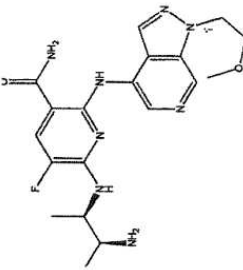
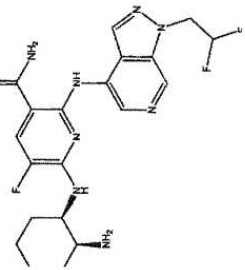
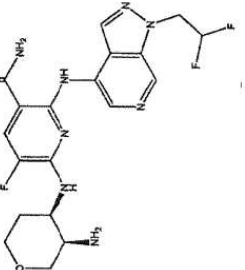
Ejemplo 2-371		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-2-((1-ethyl-6-fluoro-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	418	1,01	
Ejemplo 2-372		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	430	1,01	
Ejemplo 2-373		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	418	0,97	
Ejemplo 2-374		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	460	0,98	RMN 1H (MeOD) δ: 8,11 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,49 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,48-4,42 (1H, m), 4,05-4,00 (1H, m), 3,80 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,27 (3H, s), 2,01-1,60 (8H, m).

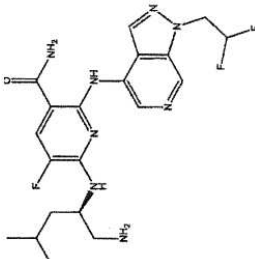
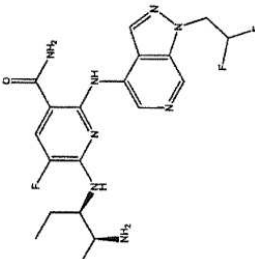
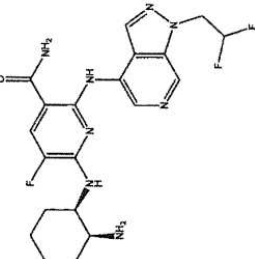
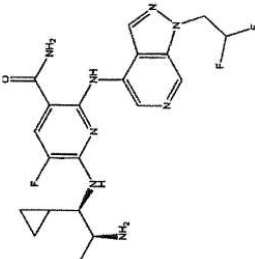
Ejemplo 2-375 	6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	462	0,86	RMN ¹H (MeOD) δ: 8,11 (1H, s), 7,92-7,84 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 13,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,57-4,49 (1H, m), 4,49 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,19-4,11 (1H, m), 4,07-3,99 (2H, m), 3,87-3,62 (2H, m), 3,80 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,27 (3H, s), 2,02-1,87 (2H, m).
Ejemplo 2-376 	6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	448	0,95	RMN ¹H (MeOD) δ: 8,11 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 12,6, 1,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,49 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,21-4,18 (1H, m), 3,80 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,51-3,45 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,20 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,64-1,54 (2H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,6 Hz).
Ejemplo 2-377 	6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	460	0,95	RMN ¹H (MeOD) δ: 8,10 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 13,9, 2,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,48 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,14-4,05 (1H, m), 3,80 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,79-3,74 (1H, m), 3,27 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 5,0 Hz), 1,17-1,11 (1H, m), 0,87-0,78 (1H, m), 0,67-0,60 (1H, m), 0,60-0,45 (2H, m).
Ejemplo 2-378 	6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-yl)amino)nicotinamida	448	0,93	

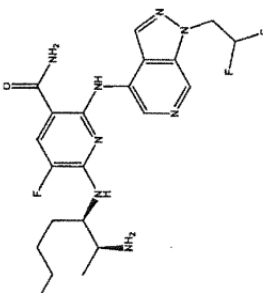
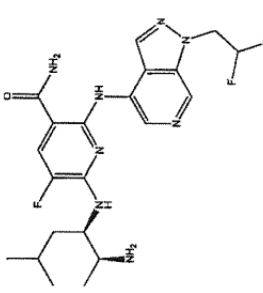
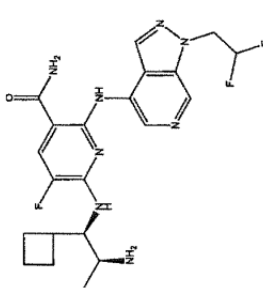
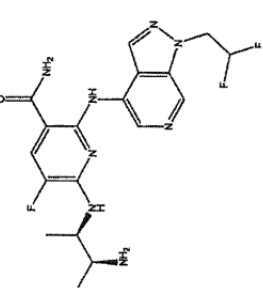
Ejemplo 2-379		6-(((1R,2S)-2-amino-1-((4-(trifluoromethyl)fenil)propil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	499	0,87	
Ejemplo 2-380		6-(((1R,2S)-2-amino-1-((S)-2,2-dimetilciclopropil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	454	1	
Ejemplo 2-381		6-(((1S,2S)-2-amino-1-(piridin-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	449	0,88	
Ejemplo 2-382		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	391	0,88	

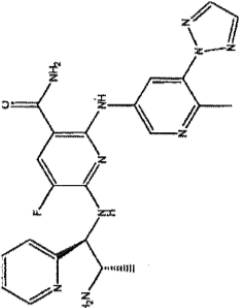
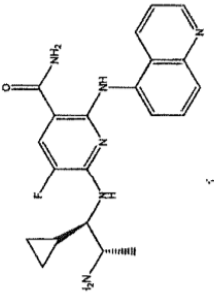
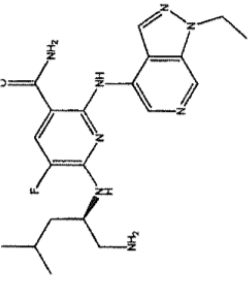
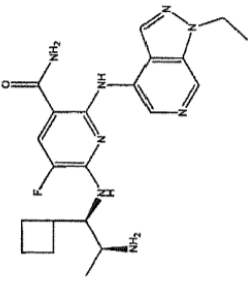
Ejemplo 2-383		6-(((1R,2S)-2-amino-1-cyclopropylbutyl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	473	1,04	
Ejemplo 2-384		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	443	0,71	
Ejemplo 2-385		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	445	0,59	
Ejemplo 2-386		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	445	0,76	

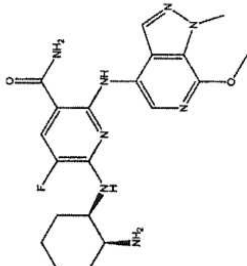
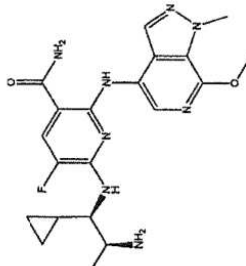
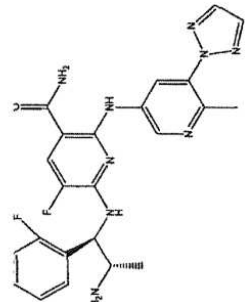
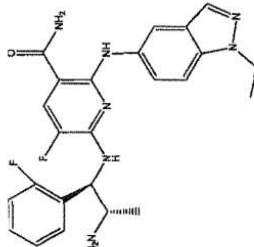
Ejemplo 2-387		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)amino)nicotinamida	431	0,65	
Ejemplo 2-388		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	443	0,68	
Ejemplo 2-389		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	459	0,78	
Ejemplo 2-390		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	459	0,76	

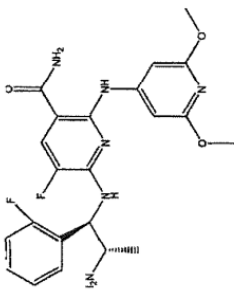
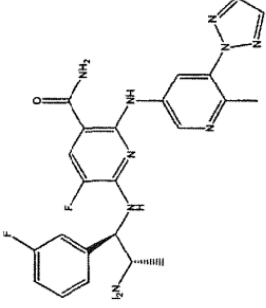
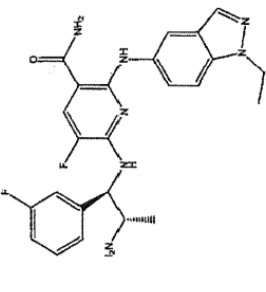
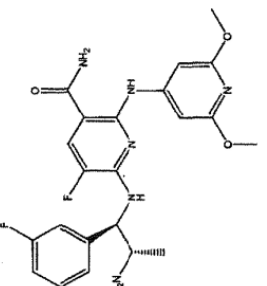
Ejemplo 2-391		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	457	0,74	
Ejemplo 2-392		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	431	0,63	
Ejemplo 2-393		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	449	0,72	RMN 1H (MeOD) δ: 9,25 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,54 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,38 (1H, tt, J = 54,8, 2,9 Hz), 4,78-4,68 (2H, m), 4,56-4,51 (1H, m), 3,86-3,81 (1H, m), 1,98-1,55 (8H, m).
Ejemplo 2-394		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	451	0,62	

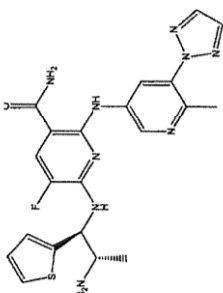
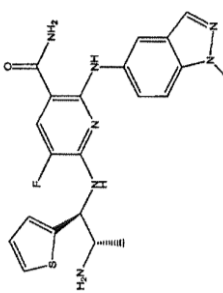
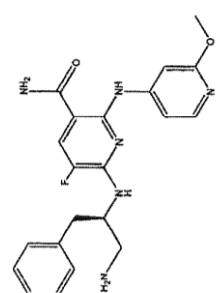
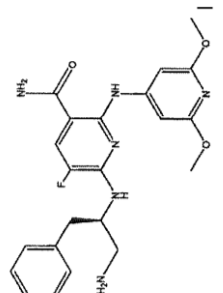
Ejemplo 2-395		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	451	0,82	
Ejemplo 2-396		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	437	0,7	
Ejemplo 2-397		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	451	0,78	
Ejemplo 2-398		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	449	0,72	

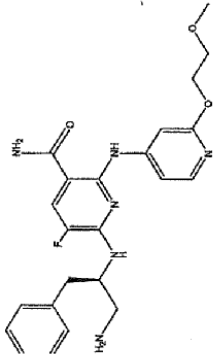
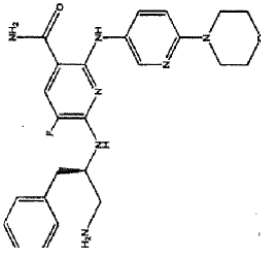
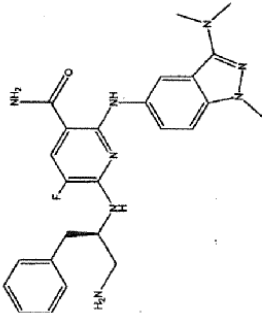
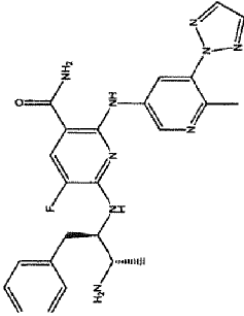
Ejemplo 2-399		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-yl)amino)-2-((1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	465	0,83	
Ejemplo 2-400		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-yl)amino)-2-((1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	465	0,82	
Ejemplo 2-401		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutylpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	463	0,79	
Ejemplo 2-402		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-2-((1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	437	0,66	

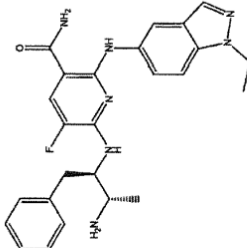
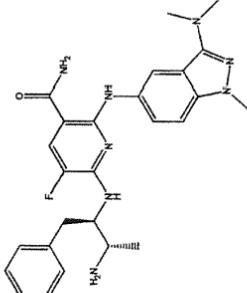
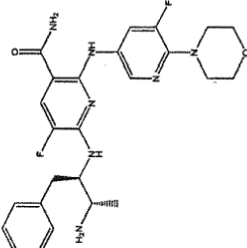
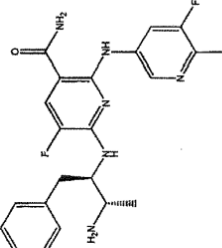
Ejemplo 2-403		6-(((1S,2S)-2-amino-1-(piridin-2-il)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	463	0,85	
Ejemplo 2-404		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida	395	0,68	
Ejemplo 2-405		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	415	0,78	
Ejemplo 2-406		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	427	0,75	

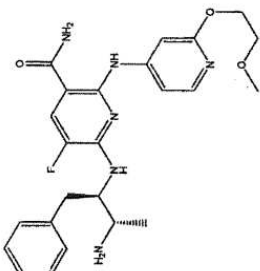
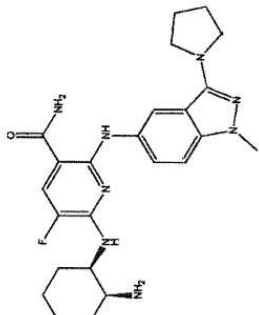
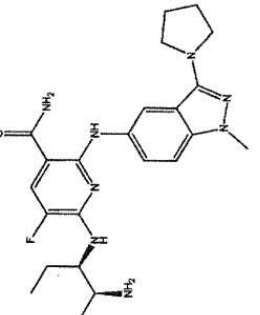
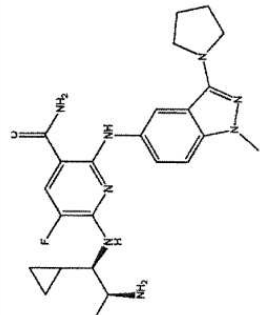
Ejemplo 2-407		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((7-metoxi-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	429	0,91	
Ejemplo 2-408		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((7-metoxi-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	429	0,89	
Ejemplo 2-409		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	480	0,92	
Ejemplo 2-410		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	466	0,98	

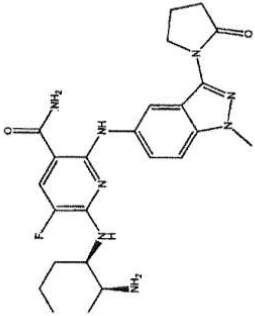
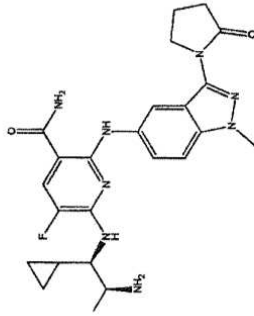
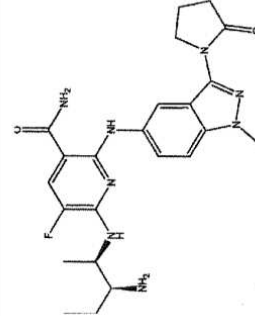
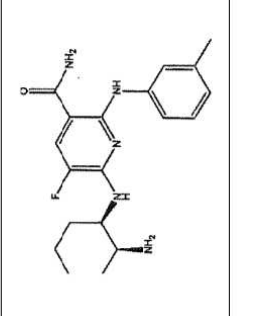
Ejemplo 2-411		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	459	1,04	
Ejemplo 2-412		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	479	0,9	
Ejemplo 2-413		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	466	0,96	
Ejemplo 2-414		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	459	1	

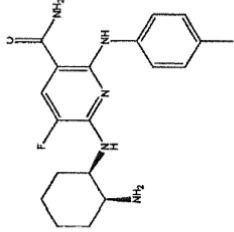
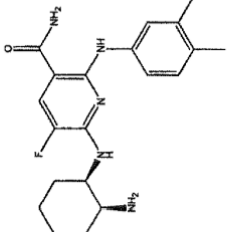
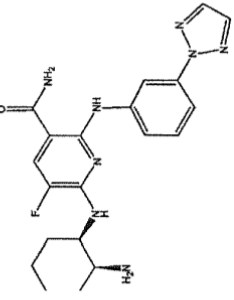
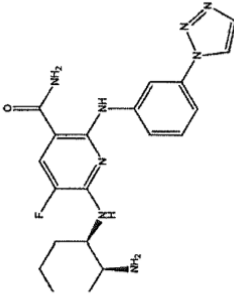
Ejemplo 2-415		6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-piridin-3-il)amino)nicotinamida	468	0,88	
Ejemplo 2-416		6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	454	0,94	
Ejemplo 2-417		(R)-6-((1-amino-3-fenilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida	411	0,74	
Ejemplo 2-418		(R)-6-((1-amino-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	441	1,06	

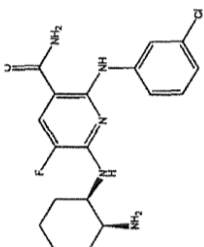
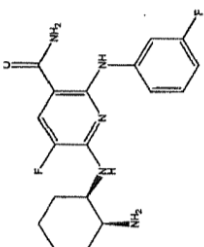
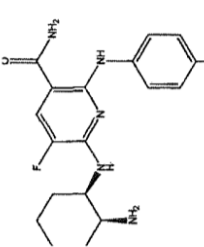
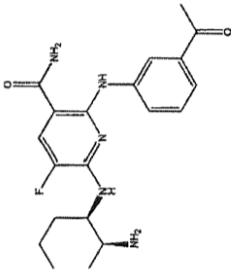
Ejemplo 2-419		(R)-6-((1-amino-3-fenilpropan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-yl)amino)nicotinamida	455	0,78	
Ejemplo 2-420		(R)-6-((1-amino-3-fenilpropan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-morfolinopiridin-3-yl)amino)nicotinamida	466	0,79	ピークと重なっている. RMN 1H (MeOD) δ: 8,81 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 9,6, 2,3 Hz), 7,70 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,15-7,09 (5H, m), 4,87 (2H, 溶媒), 3,95-3,84 (4H, m), 3,71-3,63 (4H, m), 3,18-2,94 (2H, m), 2,87-2,74 (1H, m).
Ejemplo 2-421		(R)-6-((1-amino-3-fenilpropan-2-yl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	477	0,99	
Ejemplo 2-422		6-(((2R,3S)-3-amino-1-fenilbutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	476	0,96	

Ejemplo 2-423		6-(((2R,3S)-3-amino-1-phenylbutan-2-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	462	1,01	
Ejemplo 2-424		6-(((2R,3S)-3-amino-1-phenylbutan-2-yl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazo)-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	491	1	
Ejemplo 2-425		6-(((2R,3S)-3-amino-1-phenylbutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)nicotinamida	498	1,01	
Ejemplo 2-426		6-(((2R,3S)-3-amino-1-phenylbutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	427	0,95	

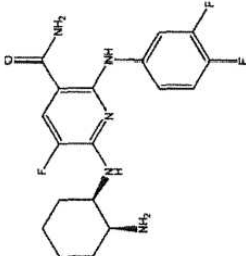
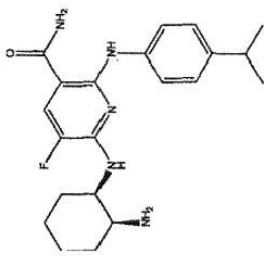
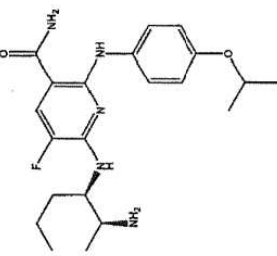
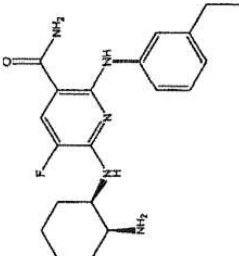
Ejemplo 2-427		6-(((2R,3S)-3-amino-1-phenilbutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida	469	0,79	
Ejemplo 2-428		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexasil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	467	0,92	
Ejemplo 2-429		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	455	0,89	
Ejemplo 2-430		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	467	0,91	

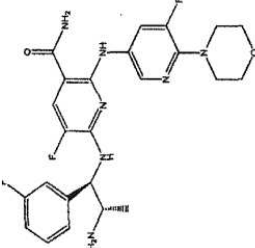
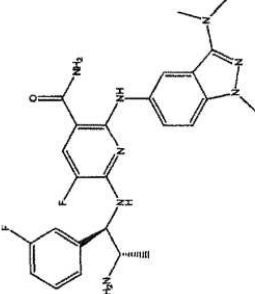
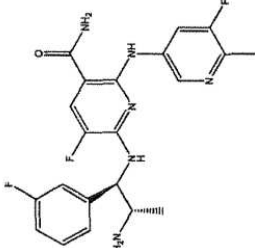
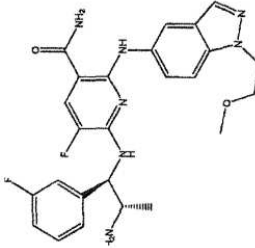
Ejemplo 2-431		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	481	0,87	
Ejemplo 2-432		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	481	0,93	
Ejemplo 2-433		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	469	0,86	
Ejemplo 2-434		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida	358	1,05	RMN 1H (MeOD) δ: 7,74 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,42-7,36 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 6,87-6,81 (1H, m), 4,42-4,32 (1H, m), 3,86-3,78 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,94-1,52 (8H, m)

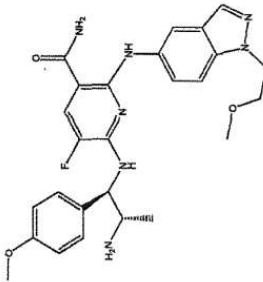
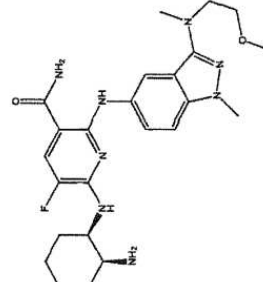
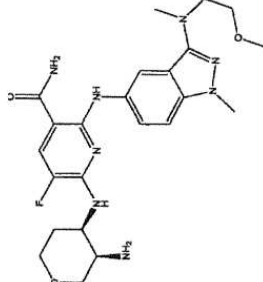
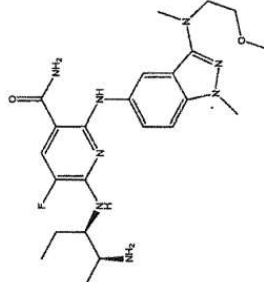
Ejemplo 2-435		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(p-tolilamino)nicotinamida	358	1,04	RMN 1H (MeOD) δ: 7,72 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,34-4,25 (1H, m), 3,88-3,80 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,92-1,53 (8H, m)
Ejemplo 2-436		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3,4-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida	372	1,1	RMN 1H (MeOD) δ: 7,72 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,32-7,27 (1H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 4,37-4,29 (1H, m), 3,83-3,75 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,89-1,53 (8H, m)
Ejemplo 2-437		2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida	411	1,03	
Ejemplo 2-438		2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida	411	0,89	RMN 1H (MeOD) δ: 8,89-8,85 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,61-7,44 (1H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 7,26-7,21 (1H, m), 4,75-4,67 (1H, m), 3,86-3,78 (1H, m), 1,88-1,45 (8H, m)

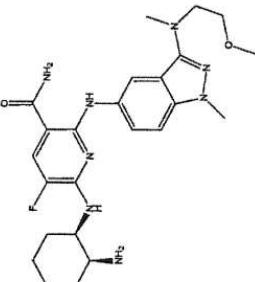
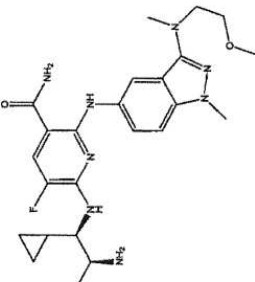
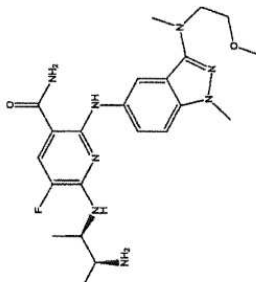
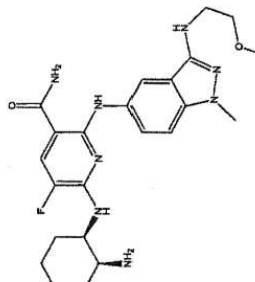
Ejemplo 2-439		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	378 380	1, 1	RMN 1H (MeOD) δ: 7,99-7,96 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,29-7,17 (2H, m), 6,99-6,93 (1H, m), 4,45-4,36 (1H, m), 3,89-3,83 (1H, m), 2,03-1,54 (8H, m)
Ejemplo 2-440		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluorofenil)amino)nicotinamida	362	1,07	RMN 1H (MeOD) δ: 7,80-7,70 (2H, m), 7,30-7,21 (1H, m), 7,10-7,04 (1H, m), 6,73-6,65 (1H, m), 4,42-4,33 (1H, m), 3,98-3,89 (1H, m), 1,97-1,61 (8H, m) f
Ejemplo 2-441		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((4-fluorofenil)amino)nicotinamida	362	1,02	RMN 1H (MeOD) δ: 7,74 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,54-7,47 (2H, m), 7,10-7,01 (2H, m), 4,33-4,24 (1H, m), 3,87-3,79 (1H, m), 1,92-1,52 (8H, m)
Ejemplo 2-442		2-((3-acetilfenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida	386	0,93	RMN 1H (MeOD) δ: 8,58-8,53 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,68-7,62 (1H, m), 7,54-7,48 (1H, m), 7,47-7,39 (1H, m), 4,66-4,58 (1H, m), 3,85-3,76 (1H, m), 2,62 (3H, s), 1,94-1,52 (8H, m)

Ejemplo 2-443		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-5-fluoronicotinamida	480	1,33	RMN 1H (MeOD) δ: 8,19 (2H, s), 7,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,47 (1H, s), 4,60-4,51 (1H, m), 3,70-3,60 (1H, m), 1,95-1,50 (8H, m)
Ejemplo 2-444		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)nicotinamida	428	1,19	RMN 1H (MeOD) δ: 7,85-7,75 (2H, m), 7,40-7,29 (2H, m), 6,90-6,84 (1H, m), 4,47-4,38 (1H, m), 3,88-3,80 (1H, m), 1,98-1,51 (8H, m)
Ejemplo 2-445		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-cloro-4-metilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida	392 394	1,17	RMN 1H (MeOD) δ: 7,94-7,91 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,21-7,09 = m), 4,44-4,34 (1H, m), 3,88-3,81 (1H, m), 2,31 (3H, s), 1,99-1,56 (8H, m)
Ejemplo 2-446		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-isopropoxifenil)amino)nicotinamida	402	1,12	RMN 1H (MeOD) δ: 7,74 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,43-7,40 (1H, m), 7,22-7,12 (1H, m), 6,93-6,87 (1H, m), 6,69-6,53 (1H, m), 4,65-4,55 (1H, m), 4,40-4,32 (1H, m), 3,97-3,91 (1H, m), 2,12-1,53 (8H, m), 1,36-1,29 (6H, m)

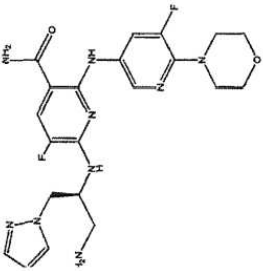
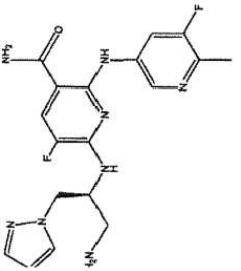
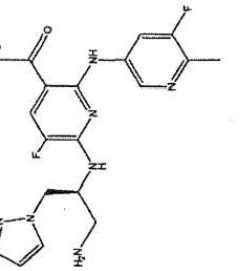
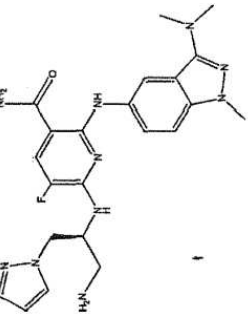
Ejemplo 2-447		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3,4-difluorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	380	1,06	RMN 1H (MeOD) δ : 7,90-7,78 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,20-7,02 (1H, m), 7,10-7,03 (1H, m), 4,40-4,31 (1H, m), 3,87-3,82 (1H, m), 2,00-1,55 (8H, m)
Ejemplo 2-448		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((4-isopropilfenil)amino)nicotinamida	386	1,19	RMN 1H (MeOD) δ : 7,72 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,46-7,40 (2H, m), 7,21-7,13 (2H, m), 4,33-4,25 (1H, m), 3,92-3,85 (1H, m), 2,92-2,80 (1H, m), 1,90-1,52 (8H, m), 1,24 (6H, d, J = 6,9 Hz)
Ejemplo 2-449		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((4-isopropoxifenil)amino)nicotinamida	402	1,1	RMN 1H (MeOD) δ : 7,71 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,41-7,34 (2H, m), 6,92-6,83 (2H, m), 4,62-4,47 (1H, m), 4,27-4,18 (1H, m), 3,82-3,77 (1H, m), 1,90-1,51 (8H, m), 1,30 (6H, d, J = 5,9 Hz)
Ejemplo 2-450		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-etilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida	372	1,12	RMN 1H (MeOD) δ : 7,73 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27-7,18 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,43-4,34 (1H, m), 3,82-3,77 (1H, m), 2,63 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,92-1,50 (8H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz)

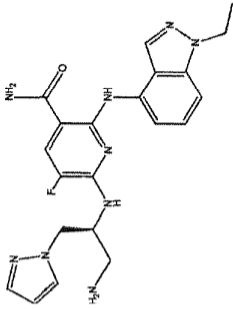
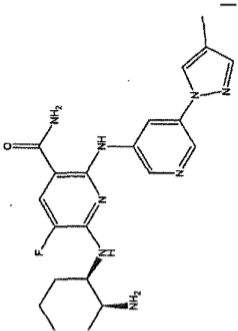
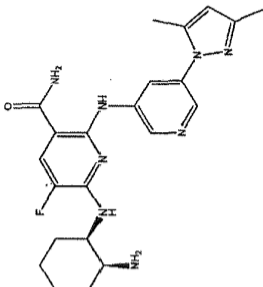
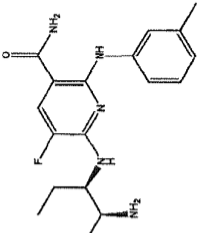
Ejemplo 2-451		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-yl)amino)nicotinamida	502	0,96	
Ejemplo 2-452		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	495	0,93	
Ejemplo 2-453		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-yl)amino)nicotinamida	431	0,87	
Ejemplo 2-454		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	496	0,93	

Ejemplo 2-455		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	508	0,92	
Ejemplo 2-456		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	485	0,94	RMN 1H (MeOD) δ: 8,12 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,32-4,23 (1H, m), 3,92-3,85 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,77-3,53 (4H, m), 3,39 (3H, s), 3,34 (3H, s), 1,87-1,45 (8H, m).
Ejemplo 2-457		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	487	0,83	
Ejemplo 2-458		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	473	0,89	

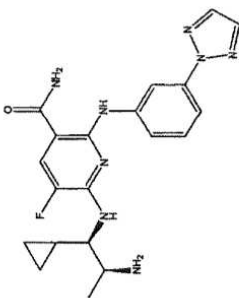
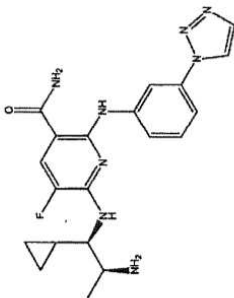
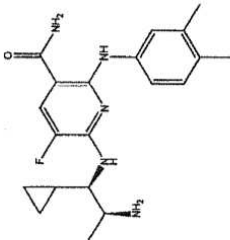
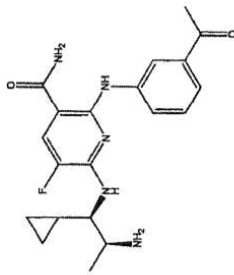
Ejemplo 2-459		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylamino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	487	0,95	
Ejemplo 2-460		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	485	0,9	
Ejemplo 2-461		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	473	0,86	
Ejemplo 2-462		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	471	0,87	

Ejemplo 2-463		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-methoxyethyl)amino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	459	0,85	
Ejemplo 2-464		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-methoxyetil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	471	0,85	
Ejemplo 2-465		(S)-6-((1-amino-3-(1H-pirazol-1-yl)propan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-yl)amino)nicotinamida	445	0,61	
Ejemplo 2-466		(S)-6-((1-amino-3-(1H-pirazol-1-yl)propan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	452	0,76	

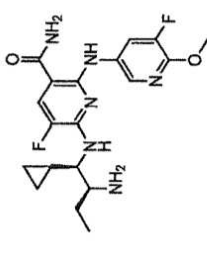
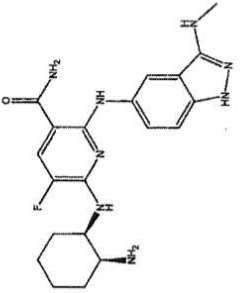
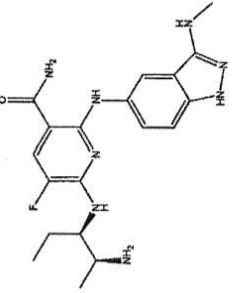
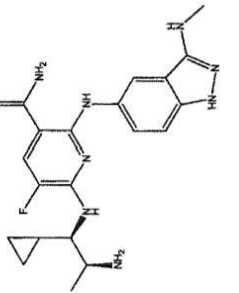
Ejemplo 2-467		(S)-6-((1-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)ni cotinamida	474	0,82	
Ejemplo 2-468		(S)-6-((1-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)ni cotinamida	403	0,71	
Ejemplo 2-469		(S)-6-((1-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)ni cotinamida	438	0,85	
Ejemplo 2-470		(S)-6-((1-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	467	0,82	

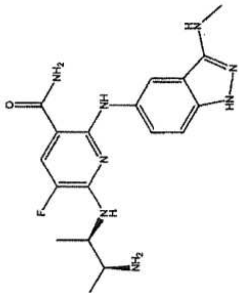
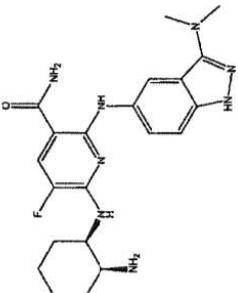
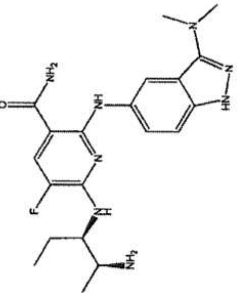
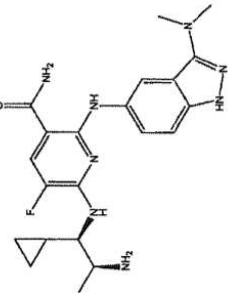
Ejemplo 2-471		(S)-6-((1-amino-3-(1H-pirazol-1-yl)propan-2-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	438	0,88	
Ejemplo 2-472		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida	425	0,91	RMN 1H (MeOD) δ: 9,35-9,31 (1H, m), 8,82-8,67 (2H, m), 8,27 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,74 (1H, s), 4,74-4,64 (1H, m), 3,80-3,71 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,96-1,47 (8H, m)
Ejemplo 2-473		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-yl)piridin-3-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	439	0,91	RMN 1H(MeOD) δ: 8,87-8,78 (2H, m), 8,40 (1 H, s), 7,88 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,21 (1H, s), 4,43-4,34 (1H, m), 3,74-3,64 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,90-1,36 (8H, m)
Ejemplo 2-474		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida	346	0,99	RMN 1H (MeOD) δ: 7,74 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,40-7,34 (1H, m), 7,26-7,17 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,30-4,19 (1H, m), 3,58-3,47 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,82-1,55 (2H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz)

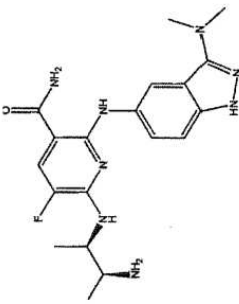
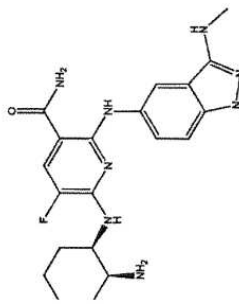
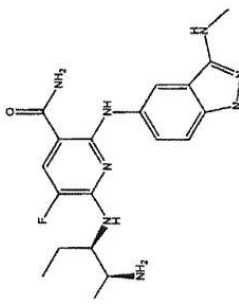
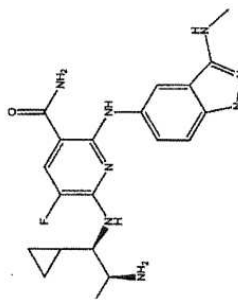
Ejemplo 2-475		2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenil)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	399	1	RMN 1H (MeOD) δ : 9,04-9,01 (1H, m), 7,98 (2H, s), 7,81 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,71-7,64 (1H, m), 7,47-7,38 (1H, m), 7,16-7,10 (1H, m), 4,83-4,73 (1H, m), 3,70-3,60 (1H, m), 1,87-1,60 (2H, m), 1,27 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz)
Ejemplo 2-476		2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenil)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	399	0,87	RMN 1H (MeOD) δ : 9,13-9,09 (1H, m), 8,64-8,59 (1H, m), 7,96-7,94 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,52-7,44 (1H, m), 7,36-7,30 (1H, m), 7,24-7,13 (1H, m), 4,83-4,73 (1H, m), 3,82-3,68 (1H, m), 1,88-1,55 (2H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz)
Ejemplo 2-477		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-2-((3,4-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida	360	1,05	RMN 1H (MeOD) δ : 7,73 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,30-7,23 (1H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 4,24-4,14 (1H, m), 3,56-3,43 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,78-1,65 (2H, m), 1,23 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,4 Hz)
Ejemplo 2-478		2-((3-acetilfenil)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	374	0,9	RMN 1H (MeOD) δ : 8,82-8,76 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,69-7,63 (1H, m), 7,49-7,37 (2H, m), 4,68-4,68 (1H, m), 3,72-3,60 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,88-1,56 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz)

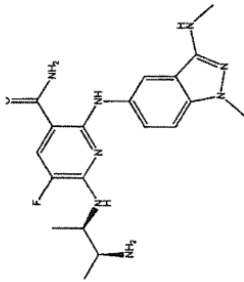
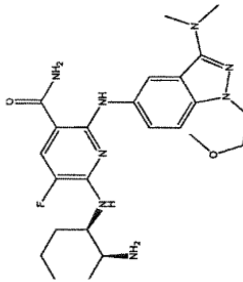
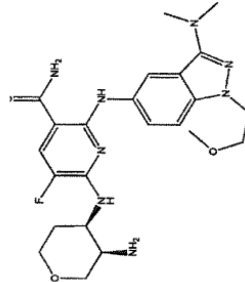
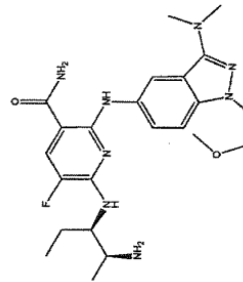
Ejemplo 2-479		2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida	411	1,01	RMN 1H (MeOD) δ: 8,79-8,75 (1H, m), 7,98 (2H, s), 7,80 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,70-7,65 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 8,3 Hz), 7,17-7,11 (1H, m), 3,96 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 9,9 Hz), 3,86-3,74 (1H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,19-1,07 (1H, m), 0,78-0,57 (2H, m), 0,57-0,37 (2H, m)
Ejemplo 2-480		2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida	411	0,89	RMN 1H (MeOD) δ: 9,03-9,00 (1H, m), 8,61 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 8,3 Hz), 7,35-7,29 (1H, m), 7,19-7,12 (1H, m), 4,09 (1H, dd, J = 5,3 Hz, 9,6 Hz), 3,91-3,79 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,20-1,04 (1H, m), 0,76-0,48 (2H, m), 0,48-0,38 (1H, m), 0,36-0,25 (1H, m)
Ejemplo 2-481		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,4-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida	372	1,07	RMN 1H (MeOD) δ: 7,71 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,24-7,17 (1H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 7,09-7,04 (1H, m), 3,69-3,58 (1H, m), 3,53 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 9,7 Hz), 2,25 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,17-1,02 (1H, m), 0,82-0,57 (2H, m), 0,50-0,37 (2H, m)
Ejemplo 2-482 t		2-((3-acetilfenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida	386	0,93	RMN 1H (MeOD) δ: 8,75-8,71 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,68-7,62 (1H, m), 7,47-7,34 (2H, m), 3,96 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 9,7 Hz), 3,83-3,70 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,22-1,07 (1H, m), 0,80-0,66 (1H, m), 0,64-0,52 (2H, m), 0,40-0,26 (1H, m)

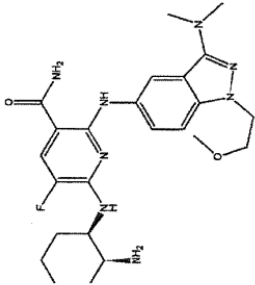
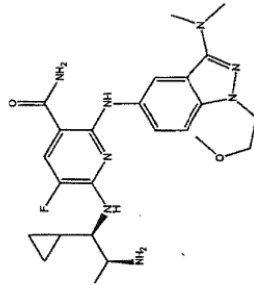
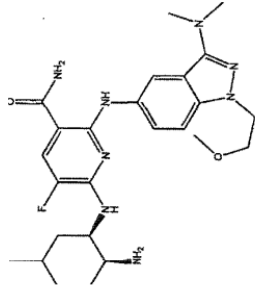
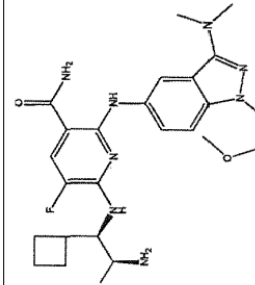
Ejemplo 2-483		6-(((1R,2S)-2-aminocyclohexyl)amino)-2-((5-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	445 447	1	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,96 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,83-8,47 (1H, m), 8,77 (1H, s), 8,04-7,66 (7H, m), 7,62-7,31 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,40-4,26 (1H, m), 3,62-3,51 (1H, m), 1,93-1,28 (8H, m)
Ejemplo 2-484		Mezcla de 6-((2-amino-6-(benciloxi)ciclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-il)amino)nicotinamida (1S,2S,6S), (1R,2R,6R)	532	1,1	RMN 1H (DMSO-d6) δ: 11,75 (1H, s), 8,91-8,86 (1H, m), 8,33-8,27 (1H, m), 8,18 (2H, s), 7,99 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,90-7,72 (4H, m), 7,50-7,30 (1H, m), 7,30-7,12 (5H, m), 6,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,66-4,54 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,71-3,56 (2H, m), 2,40 (3H, s), 1,95-1,72 (2H, m), 1,66-1,40 (4H, m)
Ejemplo 2-485		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoro-2-(piridin-3-ilamino)nicotinamida	359	0,57	
Ejemplo 2-486		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoropiridin-3-il)amino)nicotinamida	377	0,85	

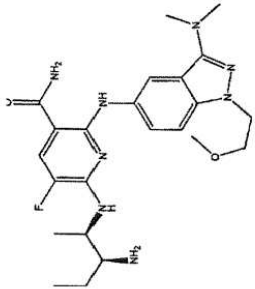
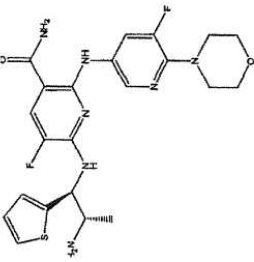
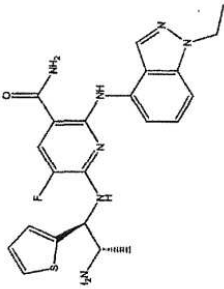
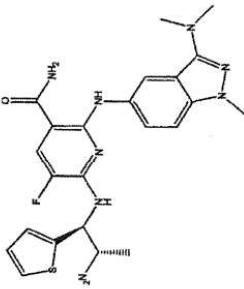
Ejemplo 2-487		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino)nicotinamida	407	0,96	
Ejemplo 2-488		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-(metilamino)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	413	0,68	
Ejemplo 2-489		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-(metilamino)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	401	0,66	
Ejemplo 2-490		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-(metilamino)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	413	0,67	

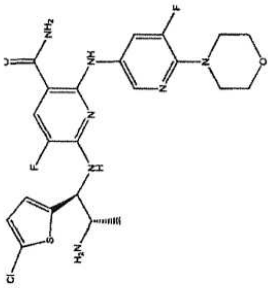
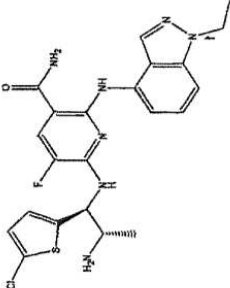
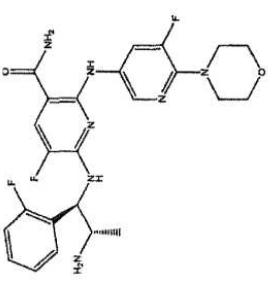
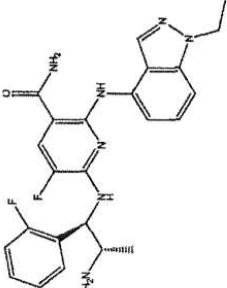
Ejemplo 2-491		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((3-(metilamino)-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	401	0,62	
Ejemplo 2-492		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	427	0,8	
Ejemplo 2-493		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	415	0,78	
Ejemplo 2-494		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	427	0,79	

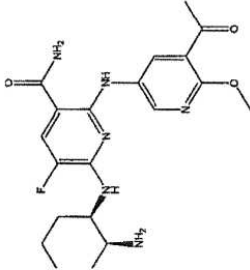
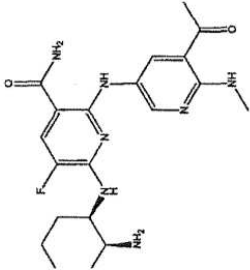
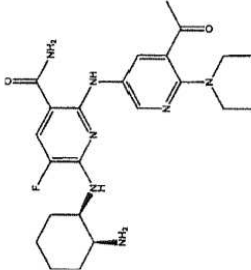
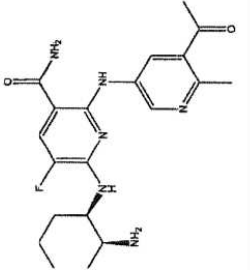
Ejemplo 2-495		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-2-((3-(dimethylamino)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	415	0,73	
Ejemplo 2-496		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(metilamino)-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	427	0,81	RMN 1H (MeOD) δ : 8,06 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,35-4,28 (1H, m), 3,77-3,71 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,34 (3H, s), 1,85-1,48 (8H, m).
Ejemplo 2-497		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(metilamino)-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	415	0,79	
Ejemplo 2-498		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(metilamino)-1H-indazol-5-yl)amino)nicotinamida	427	0,79	

Ejemplo 2-499		413	0,74	
Ejemplo 2-500		485	0,95	
Ejemplo 2-501		487	0,84	1H-WR (MeOD) δ : 8,00-7,45 (4H, m), 4,57-4,40 (1H, m), 4,28-4,00 (2H, m), 3,85-3,75 (2H, m), 3,73-3,65 (1H, m), 3,61-3,43 (4H, m), 3,35 (6H, s), 3,13 (3H, s), 2,10-1,77 (2H, m).
Ejemplo 2-502		473	0,92	

Ejemplo 2-503		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-yl)amino)-2-((3-(dimethylamino)-1-(2-methoxyethyl)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	487	0,98	
Ejemplo 2-504		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	485	0,93	
Ejemplo 2-505		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	501	1,06	
Ejemplo 2-506		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	499	1,01	

Ejemplo 2-507		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-yl)amino)-2-((3-(dimethylamino)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	473	0,88	
Ejemplo 2-508		6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiófen-2-yl)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-yl)amino)nicotinamida	490	0,89	RMN 1H (MeOD) δ: 8,55 (1H, s), 7,86-7,76 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 5,0, 3,6 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,88-3,84 (5H, m), 3,52-3,47 (4H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz).
Ejemplo 2-509		6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiófen-2-yl)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	454	0,92	
Ejemplo 2-510		6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiófen-2-yl)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-yl)amino)-5-fluoronicotinamida	483	0,87	

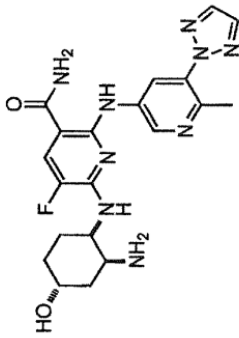
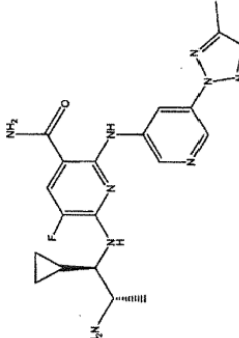
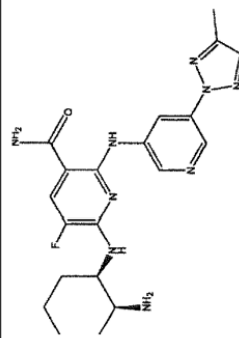
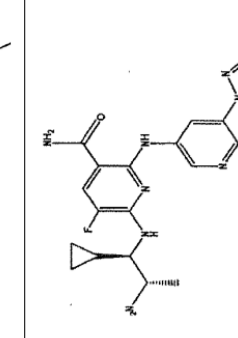
Ejemplo 2-511		6-(((1S,2S)-2-amino-1-(5-clorotifen-2-il)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida	524	1,04	
Ejemplo 2-512		6-(((1S,2S)-2-amino-1-(5-clorotifen-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	488	1,07	
Ejemplo 2-513		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida	502	0,96	
Ejemplo 2-514		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	466	1	

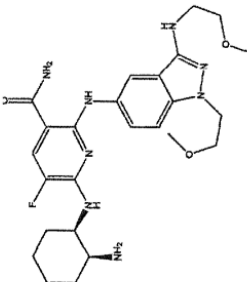
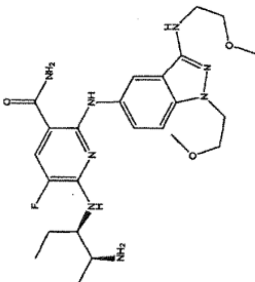
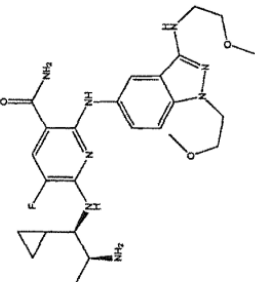
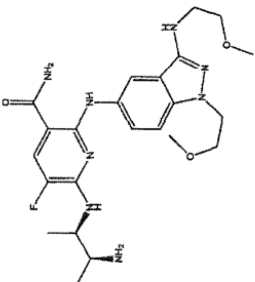
Ejemplo 2-515		2-((5-acetil-6-metoxipiridin-3-il)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida	417	0,96	RMN 1H (MeOD) δ : 8,65 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,55-4,42 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,77-3,66 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,92-1,48 (8H, m)
Ejemplo 2-516		2-((5-acetil-6-(metilamino)il)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida	416	0,76	RMN 1H (MeOD) δ : 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,62-4,52 (1H, m), 3,74-3,65 (1H, m), 3,19 (3H, s), 2,69 (3H, s), 1,93-1,47 (8H, m)
Ejemplo 2-517		2-((5-acetil-6-morfolinpiridin-3-il)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida	472	0,90	RMN 1H (MeOD) δ : 8,62-8,57 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,57-4,44 (1H, m), 3,90-3,84 (4H, m), 3,79-3,71 (1H, m), 3,40-3,30 (4H, m), 2,68 (3H, s), 1,98-1,50 (8H, m)
Ejemplo 2-518		2-((5-acetil-6-metilpiridin-3-il)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida	401	0,74	RMN 1H (MeOD) δ : 9,40 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,63-4,54 (1H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 2,83 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,04-1,54 (8H, m)

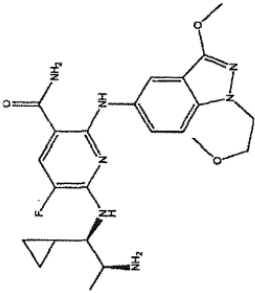
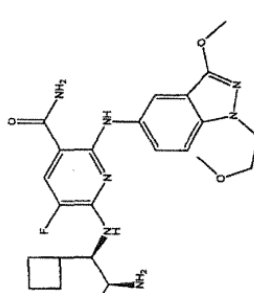
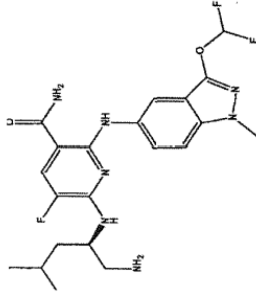
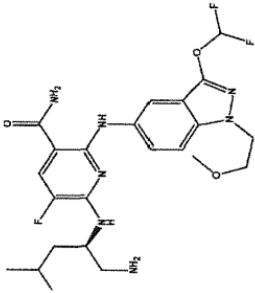
Ejemplo 2-519		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazo(-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	425	0,93	RMN ¹ H (MeOD) δ: 9,21-9,19 (1 H, m), 8,83 (1 H, s), 8,73 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,76 (1H, s), 3,98 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 9,6 Hz), 3,82-3,70 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,43 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,25-1,09 (1H, m), 0,77-0,66 (1H, m), 0,65-0,48 (2H, m), 0,43-0,32 (1H, m)
Ejemplo 2-520		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((5-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	445	1,00	RMN ¹ H (MeOD) δ: 9,09-9,05 (1H, m), 9,04-8,94 (1H, m), 8,82-8,74 (1H, m), 8,67 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 5,3 Hz, 9,2 Hz), 3,78-3,64 (1H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23-1,06 (1H, m), 0,80-0,30 (4H, m)
Ejemplo 2-521		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	413	0,92	RMN ¹ H (MeOD) δ: 9,59 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 2,3 Hz), 8,78-8,71 (2H, m), 8,28 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,77 (1H, s), 4,78-4,71 (1H, m), 3,70-3,59 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,88-1,60 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz)
Ejemplo 2-522		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((5-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	433 435	0,99	RMN ¹ H (MeOD) δ: 9,39-9,34 (1H, m), 8,78-8,72 (1H, m), 8,72-8,66 (1H, m), 8,66-8,63 (1H, m), 7,93-7,84 (2H, m), 4,75-4,65 (1H, m), 3,68-3,55 (1H, m), 1,90-1,58 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz)

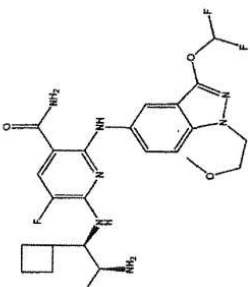
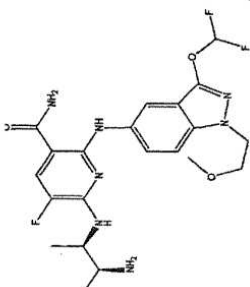
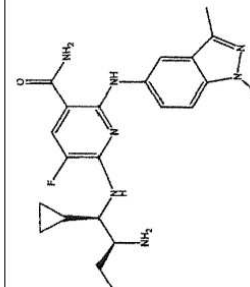
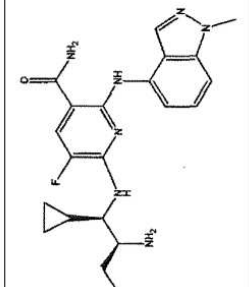
Ejemplo 2-523		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	439	1,03	RMN 1H (MeOD) δ: 9,60-9,56 (1H, m), 8,71-8,61 (2H, m), 8,32 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,80 (1H, s), 4,78-4,71 (1H, m), 3,72-3,61 (1H, m), 2,78-2,61 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,16-1,86 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-524		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	427	1,03	RMN 1H (MeOD) δ: 9,67-9,62 (1H, m), 8,89-8,83 (1H, m), 8,78-8,74 (1H, m), 8,30 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,78 (1H, s), 3,41-3,28 (2H, m), 3,15-3,04 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,78-1,62 (2H, m), 1,67-1,42 (1H, m), 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,3 Hz)
Ejemplo 2-525		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-6-fluoro-24(5-(4-metil-1H-piridin-3-il)amino)nicotinamida	441	1,05	RMN 1H (MeOD) δ: 9,60-9,65 (1H, m), 8,79-8,70 (2H, m), 8,29 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,79 (1H, s), 4,78-4,71 (1H, m), 3,73-3,61 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,82-1,58 (2H, m), 1,52-1,37 (1H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,6 Hz)
Ejemplo 2-526		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-pirano-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-piridin-3-il)amino)nicotinamida	427	0,80	RMN 1H (MeOD) δ: 9,18-9,13 (1H, m), 8,75-8,66 (2H, m), 8,27 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,73 (1H, s), 4,46-4,56 (1H, m), 4,14-4,02 (1H, m), 3,86-3,77 (2H, m), 3,73-3,62 (1H, m), 3,68-3,48 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,17-2,04 (1H, m), 2,00-1,88 (1H, m)

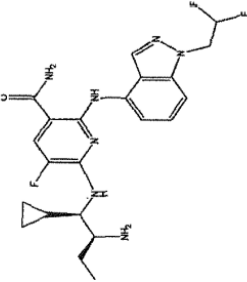
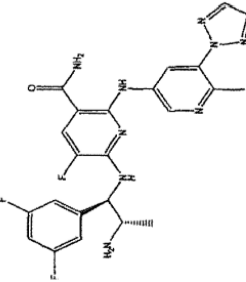
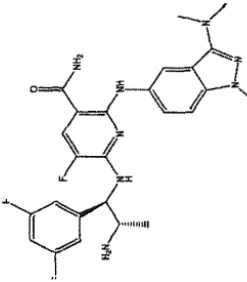
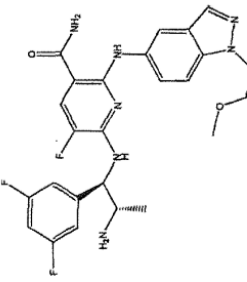
Ejemplo 2-527		Mezcla de 6-((2-amino-5-hidroxiciclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (1R,2S,5S), (1S,2R,5R)	442	0,62	
Ejemplo 2-528		Mezcla de 6-((2-amino-4-(benciloxi)ciclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (1R,2S,4R), (1S,2R,4S)	532	1,16	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,94 (1H, s), 8,73-8,67 (1H, m), 8,67-8,61 (1H, m), 8,04 (2H, s), 7,98 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,92-7,78 (4H, m), 7,46-7,30 (6H, m), 6,98 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,56-4,37 (3H, m), 3,84-3,60 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,18-2,00 (1H, m), 1,92-1,62 (4H, m), 1,60-1,45 (1H, m)
Ejemplo 2-529		Mezcla de 6-((2-amino-5-(benciloxi)ciclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (1S,2R,5R), (1R,2S,5S)	532	1,08	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,91 (1H, s), 8,72-8,67 (1H, m), 8,49-8,42 (1H, m), 8,18 (2H, s), 7,98 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,98-7,80 (4H, m), 7,50-7,28 (1H, m), 7,26-7,18 (5H, m), 6,94 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,60-4,48 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,36 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,70-3,60 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,15-1,98 (1H, m), 1,95-1,45 (5H, m)
Ejemplo 2-530		Mezcla de 6-((2-amino-3-(benciloxi)ciclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (1R,2R,3R), (1S,2S,3S)	532	1,13	RMN 1H (DMSO-d6) δ : 11,93 (1H, s), 8,73-8,69 (2H, m), 8,69-8,65 (1H, m), 8,24 (2H, s), 8,13-7,82 (5H, m), 7,48-7,26 (6H, m), 6,82 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,84-4,71 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,50 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,00-3,85 (1H, m), 3,38-3,26 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,22-2,08 (1H, m), 1,88-1,74 (1H, m), 1,60-1,37 (2H, m), 1,37-1,20 (1H, m)

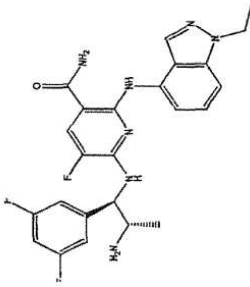
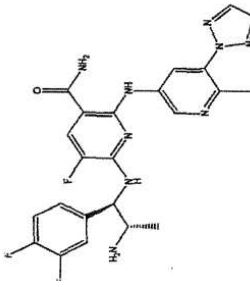
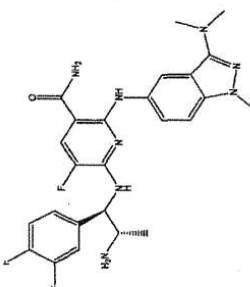
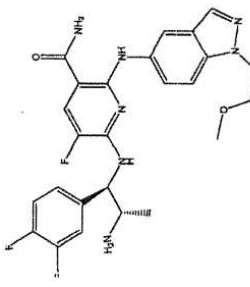
Ejemplo 2-531		Mezcla de 6-((2-amino-4-hidroxiciclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (1R,2S,4R), (1S,2R,4S)	442	0,73	
Ejemplo 2-532		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	426	0,93	
Ejemplo 2-533		6-(((1S,2R)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-(4,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	440	0,99	
Ejemplo 2-534		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((5-(4,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	440	0,99	

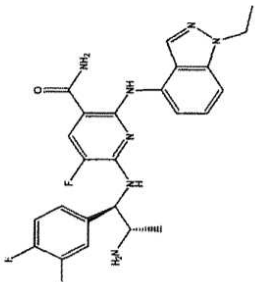
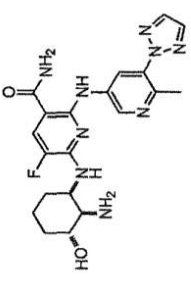
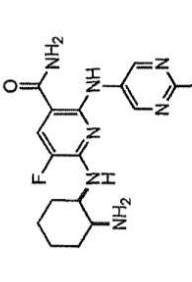
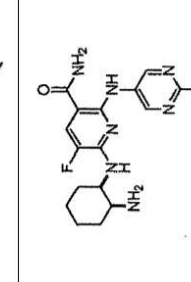
Ejemplo 2-535		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-((2-metoxietil)amino)-1H-indazol-5-il)amino) nicotinamida	515	0,88	
Ejemplo 2-536		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-((2-metoxietil)amino)-1H-indazol-5-il)amino) nicotinamida	503	0,86	
Ejemplo 2-537		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-((2-metoxietil)amino)-1H-indazol-5-il)amino) nicotinamida	515	0,88	
Ejemplo 2-538		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-((2-metoxietil)amino)-1H-indazol-5-il)amino) nicotinamida	503	0,83	

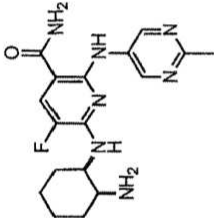
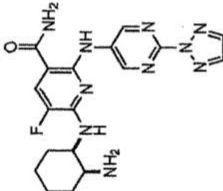
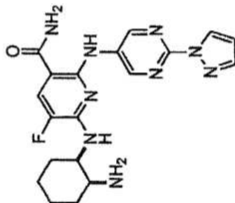
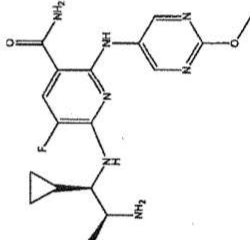
Ejemplo 2-539		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	472	0,94	
Ejemplo 2-540		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	486	1,04	
Ejemplo 2-541		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	466	1,09	
Ejemplo 2-542		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	510	1,12	

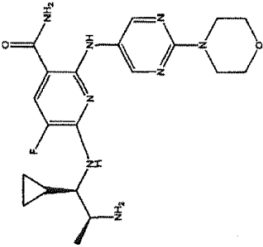
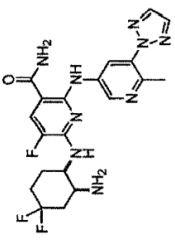
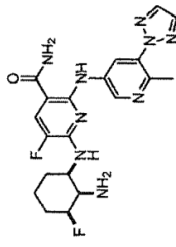
Ejemplo 2-543		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	522	1,11	
Ejemplo 2-544		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	497	0,97	
Ejemplo 2-545		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	426	0,91	
Ejemplo 2-546		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida	412	0,93	

Ejemplo 2-547		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	462	0,99	
Ejemplo 2-548		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,5-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	498	0,92	
Ejemplo 2-549		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,5-difluorofenil)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	513	0,95	
Ejemplo 2-550		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,5-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	514	0,95	

Ejemplo 2-551		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,5-difluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	484	1,01	
Ejemplo 2-552		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	498	0,96	
Ejemplo 2-553		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	513	0,96	
Ejemplo 2-554		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	515	0,93	

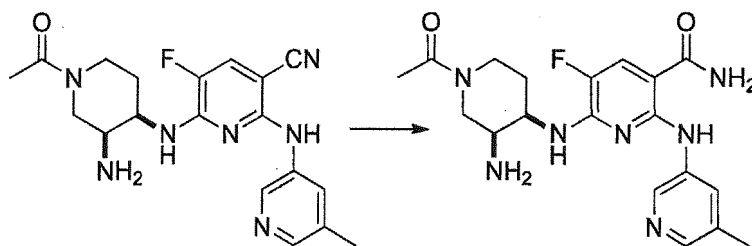
Ejemplo 2-555		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	484	1,02	
Ejemplo 2-556		Mezcla de 6-((2-amino-3-hidroxiciclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (1R,2R,3R), (1S,1S,3S)	442	0,8	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 11,89 (1H, s), 8,72-8,68 (1H, m), 8,59-8,54 (1H, m), 8,21 (2H, s), 8,02-7,75 (6H, m), 7,50-7,25 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,82-4,70 (1H, m), 4,00-3,85 (1H, m), 3,10-2,96 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,00-1,20 (6H, m)
Ejemplo 2-557		Mezcla de 6-((2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-5-il)amino)nicotinamida (1R,2S), (1S,2R)	376	0,78	
Ejemplo 2-558		Mezcla de 6-((2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-morfolinpiridin-5-il)amino)nicotinamida (1R,2S), (1S,2R)	431	0,85	

Ejemplo 2-559		Mezcla de 6-((2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-metilpirimidin-5-il)amino)nicotinamida (1R,2S), (1S,2R)	360	0,73	
Ejemplo 2-560		Mezcla de 2-((2-(21-1-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-5-il)amino)-6-((2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida (1S,2R), (1R,2S)	413	0,76	
Ejemplo 2-561		Mezcla de 2-((2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)amino)-6-((2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida (1S,2R), (1R,2S)	412	0,85	
Ejemplo 2-562		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipirimidin-5-il)amino)nicotinamida	376	0,75	

Ejemplo 2-563		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-morfolinipirimidin-5-il)amino)nicotinamida	431	0,83	
Ejemplo 2-564		Mezcla de 6-((2-amino-4,4-difluorociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (1R,2S), (1S,2R)	462	0,9	
Ejemplo 2-565		Mezcla de 6-((2-amino-3-fluorociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (1R,2R,3S), (1S,2S,3R)	444	0,85	

Ejemplo 3 (Ejemplo 4-1)

[Fórmula 156]



Una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (0,038 ml) y una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,008 ml) se añadieron a una solución de DMSO/EtOH (0,1 ml/0,1 ml) que contenía clorhidrato de 6-((1-acetil-3-aminopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinonitrilo (6 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (0,5 ml) y ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (0,004 ml) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo. Un sólido de color amarillo de clorhidrato de 6-((1-acetil-3-aminopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida (3,2 mg) se obtuvo de esta manera.

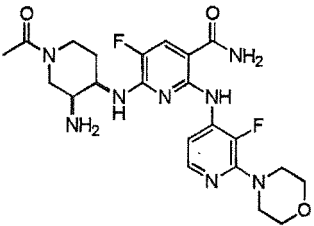
(La Tabla 4 (Ejemplo 4-1) enumera datos de EM).

Ejemplo 4

Los compuestos mostrados en la tabla 4 se obtuvieron como se describe en el Ejemplo 3.

[Tabla 4]

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EM (IEN m/z): (M+H)	TR (min)
Ejemplo 4-1		Mezcla de 6-((1-acetil-3-aminopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida (3S,4R) (3R,4S)	402	0,51
Ejemplo 4-2		Mezcla de 6-((1-acetil-3-aminopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)nicotinamida (3S,4R) (3R,4S)	491	0,8
Ejemplo 4-3		Mezcla de 6-((1-acetil-3-aminopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (3S,4R) (3R,4S)	469	0,74

Ejemplo 4-4		Mezcla de 6-((1-acetil-3-aminopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-morfolinpiridin-4-il)amino)nicotinamida (3S,4R) (3R,4S)	491	0,65
-------------	---	---	-----	------

A continuación, se describirá la utilidad de los compuestos representativos de la presente invención en los siguientes ejemplos de ensayo.

5 Ejemplo de ensayo 1: Ensayo enzimático de syk

En el ensayo enzimático de syk se usó una proteína de syk humana de longitud completa enlazada a glutatión S-transferasa (GST) (Carna Biosciences) que se ha generado usando un sistema de expresión de Baculovirus.

- 10 7,5 µl de una solución de reacción (syk 0,83 nM, HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05 %, a pH 7,0) que contiene una proteína syk y una concentración predeterminada de un compuesto de ensayo se agitaron durante 2 minutos, y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 13 minutos. A continuación, se añadieron 0,5 µM de péptido sustrato (biotina-EDPDYEWPSA-NH₂) y 5 µl de una solución que contiene 67,5 µM de ATP a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó después durante 2 minutos. La
- 15 solución de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 40 minutos, para llevar a cabo una reacción enzimática.

- A continuación, 50 µl de una solución de terminación de la reacción [APC-SA 60 nM, 0,45 µg/ml de Eu-PT66, HEPES 30 mM (a pH 7,0), KF 150 mM, EDTA 30 mM, BSA al 0,15 %, Tween20 al 0,075 %] que contiene
- 20 alofocianina-estreptavidina (APC-SA; PerkinElmer) y un anticuerpo PT66 anti-fosfotirosina marcado con Eu-W1024 (Eu-PT66; PerkinElmer) se añadieron a la solución de reacción para finalizar la reacción enzimática. Al mismo tiempo, la solución de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora, para llevar a cabo una reacción antígeno-anticuerpo. A continuación, usando EnVision (PerkinElmer), el nivel de fluorescencia resuelta de resolución temporal se midió a 615 nm y 665 nm, de manera que se midió la fosforilación del péptido sustrato.

- 25 La Tabla 5 muestra los resultados. Lo siguiente se usa en la Tabla 5 para denotar los estándares para evaluar la Cl₅₀ de la actividad inhibidora de syk.

- 30 A: Hasta 10 nM
B: de 10 a 50 nM
C: de 50 a 100 nM

El conjunto de números (XYZ-xyz) dado en cada columna de número de ejemplo indica el correspondiente número de ejemplo (Ejemplo XYZ-xyz) en la Tabla 5.

35

[Tabla 5]

Ejemplo 2-1	A	Ejemplo 2-150	A	Ejemplo 2-197	B
Ejemplo 2-10	A	Ejemplo 2-151	A	Ejemplo 2-199	A
Ejemplo 2-100	A	Ejemplo 2-152	A	Ejemplo 2-2	A
Ejemplo 2-101	A	Ejemplo 2-153	A	Ejemplo 2-20	A
Ejemplo 2-102	C	Ejemplo 2-154	A	Ejemplo 2-200	B
Ejemplo 2-103	C	Ejemplo 2-155	A	Ejemplo 2-201	B
Ejemplo 2-104	C	Ejemplo 2-156	A	Ejemplo 2-202	C
Ejemplo 2-105	B	Ejemplo 2-157	A	Ejemplo 2-203	B
Ejemplo 2-106	B	Ejemplo 2-158	A	Ejemplo 2-204	B
Ejemplo 2-107	C	Ejemplo 2-159	A	Ejemplo 2-205	B
Ejemplo 2-108	C	Ejemplo 2-16	B	Ejemplo 2-206	B
Ejemplo 2-11	A	Ejemplo 2-160	A	Ejemplo 2-207	A
Ejemplo 2-111	B	Ejemplo 2-161	B	Ejemplo 2-208	A
Ejemplo 2-112	B	Ejemplo 2-162	B	Ejemplo 2-209	A
Ejemplo 2-113	B	Ejemplo 2-163	B	Ejemplo 2-21	A

Ejemplo 2-114	A	Ejemplo 2-164	B	Ejemplo 2-210	A
Ejemplo 2-115	B	Ejemplo 2-165	B	Ejemplo 2-211	A
Ejemplo 2-116	B	Ejemplo 2-166	B	Ejemplo 2-212	A
Ejemplo 2-117	C	Ejemplo 2-167	B	Ejemplo 2-213	A
Ejemplo 2-118	C	Ejemplo 2-168	B	Ejemplo 2-214	A
Ejemplo 2-119	B	Ejemplo 2-169	A	Ejemplo 2-215	B
Ejemplo 2-12	A	Ejemplo 2-17	A	Ejemplo 2-216	B
Ejemplo 2-120	A	Ejemplo 2-170	A	Ejemplo 2-217	C
Ejemplo 2-121	A	Ejemplo 2-171	A	Ejemplo 2-218	B
Ejemplo 2-122	B	Ejemplo 2-172	A	Ejemplo 2-219	B
Ejemplo 2-123	A	Ejemplo 2-173	A	Ejemplo 2-22	A
Ejemplo 2-124	A	Ejemplo 2-174	A	Ejemplo 2-220	B
Ejemplo 2-125	A	Ejemplo 2-175	A	Ejemplo 2-221	A
Ejemplo 2-126	A	Ejemplo 2-176	A	Ejemplo 2-222	B
Ejemplo 2-127	A	Ejemplo 2-177	A	Ejemplo 2-223	A
Ejemplo 2-128	B	Ejemplo 2-178	A	Ejemplo 2-224	A
Ejemplo 2-129	B	Ejemplo 2-179	B	Ejemplo 2-225	B
Ejemplo 2-13	A	Ejemplo 2-18	A	Ejemplo 2-226	C
Ejemplo 2-130	A	Ejemplo 2-180	B	Ejemplo 2-228	C
Ejemplo 2-131	A	Ejemplo 2-182	A	Ejemplo 2-229	B
Ejemplo 2-132	A	Ejemplo 2-183	C	Ejemplo 2-23	A
Ejemplo 2-133	A	Ejemplo 2-184	A	Ejemplo 2-230	B
Ejemplo 2-134	A	Ejemplo 2-185	A	Ejemplo 2-231	B
Ejemplo 2-135	B	Ejemplo 2-186	A	Ejemplo 2-233	B
Ejemplo 2-136	B	Ejemplo 2-187	A	Ejemplo 2-234	C
Ejemplo 2-137	A	Ejemplo 2-188	A	Ejemplo 2-235	A
Ejemplo 2-138	A	Ejemplo 2-189	A	Ejemplo 2-236	B
Ejemplo 2-139	A	Ejemplo 2-19	A	Ejemplo 2-237	B
Ejemplo 2-14	B	Ejemplo 2-190	A	Ejemplo 2-238	B
Ejemplo 2-140	B	Ejemplo 2-191	B	Ejemplo 2-239	B
Ejemplo 2-141	B	Ejemplo 2-192	A	Ejemplo 2-24	A
Ejemplo 2-142	B	Ejemplo 2-193	B	Ejemplo 2-240	A
Ejemplo 2-148	A	Ejemplo 2-194	A	Ejemplo 2-241	B
Ejemplo 2-149	A	Ejemplo 2-195	B	Ejemplo 2-242	B
Ejemplo 2-15	A	Ejemplo 2-196	A	Ejemplo 2-243	B
Ejemplo 2-244	B	Ejemplo 2-303	A	Ejemplo 2-351	A
Ejemplo 2-245	A	Ejemplo 2-304	A	Ejemplo 2-352	A
Ejemplo 2-248	C	Ejemplo 2-305	A	Ejemplo 2-353	A
Ejemplo 2-249	A	Ejemplo 2-306	A	Ejemplo 2-354	B
Ejemplo 2-25	A	Ejemplo 2-307	A	Ejemplo 2-355	A
Ejemplo 2-250	A	Ejemplo 2-308	A	Ejemplo 2-356	B
Ejemplo 2-251	B	Ejemplo 2-309	B	Ejemplo 2-357	B
Ejemplo 2-252	A	Ejemplo 2-31	A	Ejemplo 2-358	B
Ejemplo 2-253	A	Ejemplo 2-310	C	Ejemplo 2-359	C
Ejemplo 2-254	A	Ejemplo 2-311	A	Ejemplo 2-36	B
Ejemplo 2-255	A	Ejemplo 2-312	A	Ejemplo 2-360	B
Ejemplo 2-256	C	Ejemplo 2-313	A	Ejemplo 2-361	B
Ejemplo 2-257	C	Ejemplo 2-314	A	Ejemplo 2-362	A

Ejemplo 2-258	B	Ejemplo 2-315	B	Ejemplo 2-363	B
Ejemplo 2-259	C	Ejemplo 2-316	A	Ejemplo 2-364	C
Ejemplo 2-26	A	Ejemplo 2-317	A	Ejemplo 2-365	C
Ejemplo 2-260	B	Ejemplo 2-318	A	Ejemplo 2-366	B
Ejemplo 2-261	B	Ejemplo 2-319	A	Ejemplo 2-369	A
Ejemplo 2-262	B	Ejemplo 2-32	A	Ejemplo 2-37	A
Ejemplo 2-264	B	Ejemplo 2-320	A	Ejemplo 2-370	A
Ejemplo 2-265	A	Ejemplo 2-321	A	Ejemplo 2-371	A
Ejemplo 2-266	A	Ejemplo 2-322	A	Ejemplo 2-372	A
Ejemplo 2-267	A	Ejemplo 2-323	B	Ejemplo 2-373	A
Ejemplo 2-268	B	Ejemplo 2-324	B	Ejemplo 2-374	A
Ejemplo 2-269	A	Ejemplo 2-325	A	Ejemplo 2-375	A
Ejemplo 2-27	A	Ejemplo 2-326	A	Ejemplo 2-376	A
Ejemplo 2-270	B	Ejemplo 2-327	A	Ejemplo 2-377	A
Ejemplo 2-272	B	Ejemplo 2-328	A	Ejemplo 2-378	A
Ejemplo 2-273	A	Ejemplo 2-329	A	Ejemplo 2-38	A
Ejemplo 2-274	B	Ejemplo 2-33	B	Ejemplo 2-380	A
Ejemplo 2-275	B	Ejemplo 2-330	A	Ejemplo 2-381	A
Ejemplo 2-276	B	Ejemplo 2-331	A	Ejemplo 2-382	B
Ejemplo 2-277	B	Ejemplo 2-332	A	Ejemplo 2-383	A
Ejemplo 2-278	B	Ejemplo 2-333	B	Ejemplo 2-384	A
Ejemplo 2-279	B	Ejemplo 2-334	A	Ejemplo 2-385	B
Ejemplo 2-28	A	Ejemplo 2-335	B	Ejemplo 2-386	A
Ejemplo 2-286	B	Ejemplo 2-336	A	Ejemplo 2-387	B
Ejemplo 2-287	B	Ejemplo 2-337	C	Ejemplo 2-388	A
Ejemplo 2-288	B	Ejemplo 2-338	B	Ejemplo 2-389	B
Ejemplo 2-289	A	Ejemplo 2-339	C	Ejemplo 2-39	A
Ejemplo 2-29	A	Ejemplo 2-34	B	Ejemplo 2-390	A
Ejemplo 2-290	B	Ejemplo 2-341	A	Ejemplo 2-391	A
Ejemplo 2-291	B	Ejemplo 2-342	B	Ejemplo 2-393	A
Ejemplo 2-292	A	Ejemplo 2-343	B	Ejemplo 2-394	A
Ejemplo 2-293	A	Ejemplo 2-345	B	Ejemplo 2-395	A
Ejemplo 2-3	A	Ejemplo 2-346	A	Ejemplo 2-396	A
Ejemplo 2-30	A	Ejemplo 2-348	A	Ejemplo 2-397	A
Ejemplo 2-300	B	Ejemplo 2-349	A	Ejemplo 2-398	A
Ejemplo 2-301	C	Ejemplo 2-35	B	Ejemplo 2-399	A
Ejemplo 2-302	A	Ejemplo 2-350	A	Ejemplo 2-4	A
Ejemplo 2-40	A	Ejemplo 2-451	A	Ejemplo 2-502	B
Ejemplo 2-400	A	Ejemplo 2-452	A	Ejemplo 2-503	B
Ejemplo 2-401	A	Ejemplo 2-453	A	Ejemplo 2-504	B
Ejemplo 2-402	A	Ejemplo 2-454	A	Ejemplo 2-505	B
Ejemplo 2-403	B	Ejemplo 2-455	A	Ejemplo 2-506	B
Ejemplo 2-404	A	Ejemplo 2-456	A	Ejemplo 2-507	C
Ejemplo 2-405	A	Ejemplo 2-457	A	Ejemplo 2-508	A
Ejemplo 2-406	A	Ejemplo 2-458	A	Ejemplo 2-509	A
Ejemplo 2-407	B	Ejemplo 2-459	B	Ejemplo 2-51	A
Ejemplo 2-408	C	Ejemplo 2-46	A	Ejemplo 2-510	A
Ejemplo 2-409	A	Ejemplo 2-460	A	Ejemplo 2-511	B

ES 2 661 444 T3

Ejemplo 2-41	A	Ejemplo 2-461	B	Ejemplo 2-512	A
Ejemplo 2-410	A	Ejemplo 2-462	B	Ejemplo 2-513	B
Ejemplo 2-411	A	Ejemplo 2-463	B	Ejemplo 2-514	A
Ejemplo 2-412	B	Ejemplo 2-464	B	Ejemplo 2-515	B
Ejemplo 2-413	A	Ejemplo 2-469	B	Ejemplo 2-518	A
Ejemplo 2-414	A	Ejemplo 2-47	A	Ejemplo 2-519	A
Ejemplo 2-415	A	Ejemplo 2-472	A	Ejemplo 2-52	A
Ejemplo 2-416	A	Ejemplo 2-473	B	Ejemplo 2-520	A
Ejemplo 2-418	B	Ejemplo 2-474	A	Ejemplo 2-521	B
Ejemplo 2-42	B	Ejemplo 2-475	A	Ejemplo 2-522	B
Ejemplo 2-421	B	Ejemplo 2-476	A	Ejemplo 2-523	A
Ejemplo 2-422	B	Ejemplo 2-477	A	Ejemplo 2-524	A
Ejemplo 2-423	A	Ejemplo 2-478	A	Ejemplo 2-525	A
Ejemplo 2-424	A	Ejemplo 2-479	A	Ejemplo 2-526	A
Ejemplo 2-426	B	Ejemplo 2-48	A	Ejemplo 2-528	C
Ejemplo 2-427	B	Ejemplo 2-480	A	Ejemplo 2-53	A
Ejemplo 2-428	B	Ejemplo 2-481	A	Ejemplo 2-531	B
Ejemplo 2-429	A	Ejemplo 2-482	A	Ejemplo 2-532	A
Ejemplo 2-43	A	Ejemplo 2-483	A	Ejemplo 2-533	C
Ejemplo 2-430	B	Ejemplo 2-484	B	Ejemplo 2-534	C
Ejemplo 2-431	B	Ejemplo 2-485	B	Ejemplo 2-535	B
Ejemplo 2-434	A	Ejemplo 2-486	B	Ejemplo 2-536	B
Ejemplo 2-435	A	Ejemplo 2-488	A	Ejemplo 2-537	B
Ejemplo 2-436	A	Ejemplo 2-489	B	Ejemplo 2-539	A
Ejemplo 2-437	A	Ejemplo 2-49	A	Ejemplo 2-54	A
Ejemplo 2-438	A	Ejemplo 2-490	B	Ejemplo 2-540	A
Ejemplo 2-439	A	Ejemplo 2-491	B	Ejemplo 2-541	A
Ejemplo 2-44	A	Ejemplo 2-492	A	Ejemplo 2-542	A
Ejemplo 2-440	A	Ejemplo 2-493	A	Ejemplo 2-543	A
Ejemplo 2-441	A	Ejemplo 2-494	A	Ejemplo 2-544	B
Ejemplo 2-442	A	Ejemplo 2-495	A	Ejemplo 2-545	A
Ejemplo 2-444	A	Ejemplo 2-496	A	Ejemplo 2-546	A
Ejemplo 2-445	A	Ejemplo 2-497	C	Ejemplo 2-547	A
Ejemplo 2-446	A	Ejemplo 2-498	A	Ejemplo 2-548	B
Ejemplo 2-447	A	Ejemplo 2-499	B	Ejemplo 2-549	B
Ejemplo 2-448	B	Ejemplo 2-5	A	Ejemplo 2-55	A
Ejemplo 2-449	A	Ejemplo 2-50	A	Ejemplo 2-550	A
Ejemplo 2-45	A	Ejemplo 2-500	B	Ejemplo 2-551	B
Ejemplo 2-450	A	Ejemplo 2-501	B	Ejemplo 2-552	A
Ejemplo 2-553	A	Ejemplo 3-4	C		
Ejemplo 2-554	A				
Ejemplo 2-555	A				
Ejemplo 2-563	C				
Ejemplo 2-564	B				
Ejemplo 2-57	A				
Ejemplo 2-58	B				
Ejemplo 2-59	B				
Ejemplo 2-6	A				

Ejemplo 2-60	B
Ejemplo 2-61	B
Ejemplo 2-62	B
Ejemplo 2-63	B
Ejemplo 2-64	B
Ejemplo 2-65	B
Ejemplo 2-66	B
Ejemplo 2-67	B
Ejemplo 2-68	B
Ejemplo 2-69	B
Ejemplo 2-7	A
Ejemplo 2-70	A
Ejemplo 2-71	A
Ejemplo 2-72	A
Ejemplo 2-73	A
Ejemplo 2-74	A
Ejemplo 2-75	A
Ejemplo 2-76	B
Ejemplo 2-77	B
Ejemplo 2-78	A
Ejemplo 2-79	A
Ejemplo 2-8	A
Ejemplo 2-80	A
Ejemplo 2-81	B
Ejemplo 2-82	A
Ejemplo 2-83	A
Ejemplo 2-84	A
Ejemplo 2-85	B
Ejemplo 2-86	A
Ejemplo 2-87	A
Ejemplo 2-89	A
Ejemplo 2-9	A
Ejemplo 2-90	B
Ejemplo 2-91	B
Ejemplo 2-92	B
Ejemplo 2-96	A
Ejemplo 2-97	C
Ejemplo 2-98	A
Ejemplo 2-99	A
Ejemplo 3-1	B
Ejemplo 3-3	A

Ejemplo de ensayo 2: Selectividad de la inhibición de cinasa

5 Las concentraciones de los compuestos de ensayo se ajustaron a 100 nM. Los compuestos de ensayo se examinaron usando kits Profiler Pro (Caliper) en términos de actividad contra cada uno de los 191 tipos de cinasas, excluyendo syk. Como resultado, se obtuvieron compuestos altamente selectivos (Ejemplo 2-1, Ejemplo 2-28 y Ejemplo 2-77) que tienen tasas inhibitoras de cinasa del 75 % o más con respecto a solo 0-1 tipos de cinasas que no sean syk y un compuesto (Ejemplo 2-76) que tiene una tasa inhibitora de cinasa del 75 % o más con respecto a 8 tipos de cinasas.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de generación de TNF α

5 Las células THP-1 (2×10^5 células/ml), que eran células monocitoides humanas, se cultivaron en presencia de 10 ng/ml de IFN- γ (Roche) durante 2 días, y se indujo su diferenciación en células de tipo macrófago. Se recuperaron las células THP-1 con diferenciación inducida, y se dejó que las células (1×10^6 células/ml) reaccionasen con una concentración predeterminada de compuesto de ensayo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Por otro lado, se añadieron 100 μ l de IgG humana (10 μ g/ml, SIGMA-ALDRICH) diluidos con PBS a una placa de 96 pocillos, y después se incubó toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, lo resultante se lavó dos veces con PBS para producir una placa recubierta con IgG humana. Un líquido celular que contenía un compuesto se colocó en la placa sobre la placa recubierta con IgG humana (5×10^4 células/pocillo), y después se cultivó durante 7 horas. A continuación, se recuperó la solución cultivada, y la cantidad de TNF α secretada en la solución de cultivo se midió después mediante el método AlphaLISA (PerkinElmer).

15 La Tabla 6 muestra los resultados. Lo siguiente se usa en la Tabla 6 para denotar los estándares para evaluar la CI₅₀ de la actividad inhibidora de generación de TNF α .

A: Hasta 65 nM
B: de 65 a 130 nM
C: de 130 a 200 nM

20

[Tabla 6]

Ejemplo 2-1	B	Ejemplo 2-196	B	Ejemplo 2-28	B
Ejemplo 2-10	A	Ejemplo 2-20	B	Ejemplo 2-29	B
Ejemplo 2-100	C	Ejemplo 2-207	B	Ejemplo 2-302	C
Ejemplo 2-101	C	Ejemplo 2-208	A	Ejemplo 2-306	C
Ejemplo 2-106	C	Ejemplo 2-209	B	Ejemplo 2-31	B
Ejemplo 2-11	C	Ejemplo 2-21	C	Ejemplo 2-311	C
Ejemplo 2-114	C	Ejemplo 2-210	A	Ejemplo 2-316	B
Ejemplo 2-121	C	Ejemplo 2-211	B	Ejemplo 2-317	B
Ejemplo 2-122	C	Ejemplo 2-213	B	Ejemplo 2-319	B
Ejemplo 2-123	B	Ejemplo 2-214	B	Ejemplo 2-32	C
Ejemplo 2-125	B	Ejemplo 2-215	C	Ejemplo 2-320	B
Ejemplo 2-126	B	Ejemplo 2-216	C	Ejemplo 2-321	C
Ejemplo 2-127	C	Ejemplo 2-218	B	Ejemplo 2-322	B
Ejemplo 2-129	C	Ejemplo 2-219	C	Ejemplo 2-325	C
Ejemplo 2-130	B	Ejemplo 2-22	C	Ejemplo 2-326	A
Ejemplo 2-131	B	Ejemplo 2-220	C	Ejemplo 2-327	C
Ejemplo 2-132	C	Ejemplo 2-221	C	Ejemplo 2-328	A
Ejemplo 2-133	B	Ejemplo 2-222	C	Ejemplo 2-329	B
Ejemplo 2-134	C	Ejemplo 2-223	C	Ejemplo 2-33	C
Ejemplo 2-135	C	Ejemplo 2-224	C	Ejemplo 2-330	B
Ejemplo 2-136	C	Ejemplo 2-225	C	Ejemplo 2-332	B
Ejemplo 2-137	B	Ejemplo 2-229	C	Ejemplo 2-334	C
Ejemplo 2-138	A	Ejemplo 2-23	B	Ejemplo 2-348	C
Ejemplo 2-139	B	Ejemplo 2-230	B	Ejemplo 2-36	C
Ejemplo 2-141	C	Ejemplo 2-233	C	Ejemplo 2-362	B
Ejemplo 2-142	B	Ejemplo 2-235	B	Ejemplo 2-366	C
Ejemplo 2-148	B	Ejemplo 2-239	C	Ejemplo 2-37	B
Ejemplo 2-149	B	Ejemplo 2-24	C	Ejemplo 2-370	C
Ejemplo 2-150	C	Ejemplo 2-240	C	Ejemplo 2-372	C
Ejemplo 2-151	C	Ejemplo 2-242	C	Ejemplo 2-374	C
Ejemplo 2-152	C	Ejemplo 2-243	C	Ejemplo 2-375	B
Ejemplo 2-153	C	Ejemplo 2-249	B	Ejemplo 2-376	B
Ejemplo 2-159	B	Ejemplo 2-25	C	Ejemplo 2-377	B

Ejemplo 2-162	C	Ejemplo 2-251	C	Ejemplo 2-378	B
Ejemplo 2-17	B	Ejemplo 2-252	C	Ejemplo 2-38	B
Ejemplo 2-170	C	Ejemplo 2-253	B	Ejemplo 2-381	B
Ejemplo 2-172	C	Ejemplo 2-254	C	Ejemplo 2-39	A
Ejemplo 2-173	B	Ejemplo 2-255	C	Ejemplo 2-4	B
Ejemplo 2-174	C	Ejemplo 2-26	C	Ejemplo 2-40	A
Ejemplo 2-179	C	Ejemplo 2-265	B	Ejemplo 2-404	B
Ejemplo 2-18	B	Ejemplo 2-266	B	Ejemplo 2-406	C
Ejemplo 2-180	C	Ejemplo 2-267	B	Ejemplo 2-409	C
Ejemplo 2-182	B	Ejemplo 2-268	C	Ejemplo 2-41	B
Ejemplo 2-184	B	Ejemplo 2-269	B	Ejemplo 2-410	B
Ejemplo 2-185	C	Ejemplo 2-27	B	Ejemplo 2-413	B
Ejemplo 2-186	B	Ejemplo 2-270	B	Ejemplo 2-414	B
Ejemplo 2-187	B	Ejemplo 2-272	C	Ejemplo 2-415	C
Ejemplo 2-188	A	Ejemplo 2-273	B	Ejemplo 2-416	A
Ejemplo 2-19	C	Ejemplo 2-274	C	Ejemplo 2-42	B
Ejemplo 2-193	C	Ejemplo 2-275	C	Ejemplo 2-428	C
Ejemplo 2-43	C	Ejemplo 2-75	C		
Ejemplo 2-434	B	Ejemplo 2-76	C		
Ejemplo 2-436	C	Ejemplo 2-77	C		
Ejemplo 2-437	B	Ejemplo 2-78	B		
Ejemplo 2-438	A	Ejemplo 2-79	C		
Ejemplo 2-439	B	Ejemplo 2-8	A		
Ejemplo 2-44	B	Ejemplo 2-80	B		
Ejemplo 2-440	C	Ejemplo 2-82	C		
Ejemplo 2-441	C	Ejemplo 2-83	C		
Ejemplo 2-442	B	Ejemplo 2-84	C		
Ejemplo 2-45	C	Ejemplo 2-87	C		
Ejemplo 2-454	B	Ejemplo 2-9	B		
Ejemplo 2-46	B	Ejemplo 2-91	C		
Ejemplo 2-47	B	Ejemplo 2-96	C		
Ejemplo 2-472	A	Ejemplo 2-98	C		
Ejemplo 2-474	C				
Ejemplo 2-475	B				
Ejemplo 2-476	B				
Ejemplo 2-477	C				
Ejemplo 2-478	B				
Ejemplo 2-479	B				
Ejemplo 2-48	B				
Ejemplo 2-480	B				
Ejemplo 2-481	B				
Ejemplo 2-482	B				
Ejemplo 2-49	C				
Ejemplo 2-496	C				
Ejemplo 2-5	B				
Ejemplo 2-508	B				
Ejemplo 2-51	C				
Ejemplo 2-518	B				

Ejemplo 2-519	C
Ejemplo 2-52	C
Ejemplo 2-521	B
Ejemplo 2-522	C
Ejemplo 2-539	C
Ejemplo 2-54	C
Ejemplo 2-546	C
Ejemplo 2-57	B
Ejemplo 2-58	C
Ejemplo 2-6	C
Ejemplo 2-66	C
Ejemplo 2-67	C
Ejemplo 2-69	C
Ejemplo 2-7	B
Ejemplo 2-70	C
Ejemplo 2-71	A
Ejemplo 2-72	C
Ejemplo 2-73	C
Ejemplo 2-74	B

Ejemplo de ensayo 4: Ensayo de fagocitosis dependiente de anticuerpo

- 5 Las células THP-1 (2×10^5 células/ml), que eran células monocitoides humanas, se cultivaron en presencia de 10 ng/ml de IFN- γ durante 2 días, y se indujo su diferenciación en células de tipo macrófago. Se recuperaron las células THP-1 con diferenciación inducida, y se dejó que las células (5×10^4 células/pocillo) reaccionasen con una concentración predeterminada de compuesto de ensayo a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la *Escherichia coli* (Life Technologies) marcada con un tinte sensible al pH (pHrodo) se sometió a opsonización usando un anticuerpo anti-*Escherichia coli* (Life Technologies). A continuación, lo resultante se añadió a las células THP-1 obtenidas anteriormente, seguido de incubación a 37°C durante 3 horas. La *Escherichia coli* opsonizada y el tinte fluorescente permeable a las células (Calcein AM) se añadió de manera simultánea a los mismos, seguido por la determinación cuantitativa de fagocitosis de *Escherichia coli* opsonizada en células viables usando un analizador IN Cell.
- 10
- 15 Los resultados de ensayo se enumeran en la Tabla 7 a continuación. Lo siguiente se usa en la Tabla 7 para denotar los estándares para evaluar la CI_{50} tras la inhibición de la fagocitosis.
- 20 A: Hasta 1 μ M
B: de 1 a 3 μ M
C: de 3 a 6 μ M

[Tabla 7]

Ejemplo 2-1	A	Ejemplo 2-184	A	Ejemplo 2-358	B
Ejemplo 2-2	A	Ejemplo 2-188	A	Ejemplo 2-365	A
Ejemplo 2-4	B	Ejemplo 2-192	B	Ejemplo 2-375	B
Ejemplo 2-13	A	Ejemplo 2-193	B	Ejemplo 2-376	A
Ejemplo 2-17	A	Ejemplo 2-194	B	Ejemplo 2-380	B
Ejemplo 2-18	A	Ejemplo 2-197	C	Ejemplo 2-393	B
Ejemplo 2-21	A	Ejemplo 2-205	B	Ejemplo 2-394	C
Ejemplo 2-22	A	Ejemplo 2-213	A	Ejemplo 2-397	B
Ejemplo 2-23	A	Ejemplo 2-214	B	Ejemplo 2-399	B
Ejemplo 2-28	A	Ejemplo 2-216	B	Ejemplo 2-405	B
Ejemplo 2-31	A	Ejemplo 2-217	B	Ejemplo 2-406	B
Ejemplo 2-36	B	Ejemplo 2-218	B	Ejemplo 2-409	B

Ejemplo 2-40	A	Ejemplo 2-221	A	Ejemplo 2-420	A
Ejemplo 2-44	A	Ejemplo 2-224	B	Ejemplo 2-427	B
Ejemplo 2-48	A	Ejemplo 2-231	B		
Ejemplo 2-50	A	Ejemplo 2-235	A		
Ejemplo 2-51	A	Ejemplo 2-236	B		
Ejemplo 2-52	A	Ejemplo 2-238	A		
Ejemplo 2-70	B	Ejemplo 2-252	A		
Ejemplo 2-66	A	Ejemplo 2-265	A		
Ejemplo 2-74	A	Ejemplo 2-267	B		
Ejemplo 2-76	B	Ejemplo 2-270	B		
Ejemplo 2-77	A	Ejemplo 2-272	A		
Ejemplo 2-85	A	Ejemplo 2-275	B		
Ejemplo 2-87	B	Ejemplo 2-291	B		
Ejemplo 2-89	B	Ejemplo 2-292	B		
Ejemplo 2-91	B	Ejemplo 2-302	B		
Ejemplo 2-96	A	Ejemplo 2-305	B		
Ejemplo 2-98	A	Ejemplo 2-306	B		
Ejemplo 2-100	B	Ejemplo 2-312	A		
Ejemplo 2-113	B	Ejemplo 2-313	C		
Ejemplo 2-114	B	Ejemplo 2-316	A		
Ejemplo 2-116	B	Ejemplo 2-317	B		
Ejemplo 2-121	B	Ejemplo 2-318	B		
Ejemplo 2-123	A	Ejemplo 2-319	A		
Ejemplo 2-124	A	Ejemplo 2-320	A		
Ejemplo 2-126	A	Ejemplo 2-321	B		
Ejemplo 2-127	A	Ejemplo 2-322	A		
Ejemplo 2-128	B	Ejemplo 2-323	B		
Ejemplo 2-135	B	Ejemplo 2-324	A		
Ejemplo 2-136	B	Ejemplo 2-325	A		
Ejemplo 2-142	A	Ejemplo 2-330	A		
Ejemplo 2-158	A	Ejemplo 2-331	B		
Ejemplo 2-162	B	Ejemplo 2-332	A		
Ejemplo 2-163	B	Ejemplo 2-338	A		
Ejemplo 2-166	B	Ejemplo 2-343	B		
Ejemplo 2-169	A	Ejemplo 2-346	B		
Ejemplo 2-170	B	Ejemplo 2-348	A		
Ejemplo 2-174	A	Ejemplo 2-349	B		
Ejemplo 2-178	B	Ejemplo 2-352	A		

Ejemplo de ensayo 5: Test de Ames

5 Se usaron cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98 y TA1537) y una cepa de *Escherichia coli* (WP2uvrA) para el test de Ames.

10 Se añadió una solución que contiene un compuesto de ensayo (0,1 ml) a un tubo de ensayo. Se añadió tampón Na-fosfato 0,1 M al tubo para la no activación metabólica (S9(-)) o se añadió al tubo una mezcla de S-9 (Kikkoman) (0,5 ml) para la activación metabólica (S9(+)). Además, se añadió al tubo una suspensión de células bacterianas precultivadas (0,1 ml), seguido por agitación a 37 °C durante 20 minutos. A continuación, se añadió 2 ml de agar top (una solución preparada mezclando L-histidina 5 mM y una solución de preparación de D-biotina 5 mM a una proporción volumétrica de 99:1 en una solución acuosa de agar Bacto™ para salmonela o una solución preparada mezclando una solución acuosa de L-triptófano 5 mM y una solución de preparación de D-biotina 5 mM a una proporción volumétrica de 99:1 en una solución acuosa de agar Bacto™ para *Escherichia coli*), seguido de suficiente

agitación. El contenido del tubo se vertió en un medio mínimo de placa de agar glucosa y se cultivó a 37 °C durante 48 horas.

El recuento de colonias se realizó usando un contador de colonias automático. El promedio de los recuentos de colonias para las dos placas se definió como el valor de medida.

Cuando el número promedio de colonias revertidas por placa para un compuesto de ensayo era al menos dos veces el de para un control negativo (solo disolvente de DMSO) y aumentó de una forma dependiente de la dosis, se determinó que ese compuesto de ensayo producía un resultado positivo de ensayo.

Como resultado, se descubrió que los siguientes compuestos producían resultados negativos de ensayo. Ejemplo 2-1, Ejemplo 2-28, Ejemplo 2-48, Ejemplo 2-76, Ejemplo 2-77, Ejemplo 2-184, Ejemplo 2-188, Ejemplo 2-213, Ejemplo 2-220, Ejemplo 2-221, Ejemplo 2-235, Ejemplo 2-192, Ejemplo 2-302, Ejemplo 2-358

Ejemplo de ensayo 6: Ensayo de micronúcleo usando células de cultivo

Se sembraron células CHL (de pulmón de hámster chino) sobre una placa de 96 pocillos (5000 células/pocillo) y se cultivaron a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 24 horas. A continuación, las células CHL se dividieron en un grupo de no activación metabólica (S9(-)) y en un grupo de activación metabólica (S9(+)). Se añadió solución salina tamponada con fosfato (en lo sucesivo en el presente documento abreviada como PBS(-)) o mezcla de S-9 (Kikkoman) a cada grupo. Las sustancias de ensayo se añadieron por separado, seguido por cultivo a 37 °C con CO₂ al 5% durante 6 horas. A continuación, cada mezcla se lavó con PBS(-) y se añadió de nuevo una solución de cultivo (100 µl) a las mismas, seguido por cultivo a 37 °C con CO₂ al 5% durante 18 horas. Las células se fijaron con etanol, seguido por la retirada del sobrenadante. El PBS(-) que contiene 2 µg/ml de Hoechst 33342 (Invitrogen) y 2 µg/ml de CellMask (Invitrogen) (100 µl) se añadió para la tinción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las células se lavaron con PBS(-), se añadió PBS(-) (100 µl) a las mismas y se detectaron las células que tienen micronúcleos usando un analizador IN Cell (GE). Se analizaron al menos 1000 células por condición para el cálculo de la frecuencia de micronúcleos. Además, se llevó a cabo un ensayo de toxicidad celular usando CellTiter-Glo (Promega) al mismo tiempo que el ensayo de micronúcleos.

Se evaluó la mutagenicidad de cada compuesto de ensayo de acuerdo con los criterios descritos a continuación. Se llevó a cabo un análisis estadístico de Dunnett para un ensayo de significación estadística.

Positivo: Aumento estadísticamente significativo y relación de la dosis

Negativo: Sin aumento significativo

Falso positivo: Aumento significativo sin relación de dosis o aumento significativo y gran toxicidad celular (tasa de supervivencia: 50 % o menos)

Los compuestos enumerados en la Tabla 8 se ensayaron de acuerdo con los estándares anteriores. Como resultado, se descubrió que cada compuesto producía un resultado negativo de ensayo.

[Tabla 8]

Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-154	Ejemplo 2-322
Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-156	Ejemplo 2-325
Ejemplo 2-4	Ejemplo 2-158	Ejemplo 2-331
Ejemplo 2-13	Ejemplo 2-162	Ejemplo 2-332
Ejemplo 2-21	Ejemplo 2-163	Ejemplo 2-338
Ejemplo 2-22	Ejemplo 2-169	Ejemplo 2-346
Ejemplo 2-23	Ejemplo 2-170	Ejemplo 2-348
Ejemplo 2-24	Ejemplo 2-171	Ejemplo 2-349
Ejemplo 2-25	Ejemplo 2-172	Ejemplo 2-352
Ejemplo 2-30	Ejemplo 2-174	Ejemplo 2-358
Ejemplo 2-31	Ejemplo 2-184	Ejemplo 2-370
Ejemplo 2-41	Ejemplo 2-188	Ejemplo 2-373
Ejemplo 2-50	Ejemplo 2-192	Ejemplo 2-374
Ejemplo 2-52	Ejemplo 2-194	Ejemplo 2-376
Ejemplo 2-59	Ejemplo 2-197	Ejemplo 2-380
Ejemplo 2-63	Ejemplo 2-208	Ejemplo 2-393
Ejemplo 2-65	Ejemplo 2-214	Ejemplo 2-394

Ejemplo 2-76	Ejemplo 2-216	Ejemplo 2-397
Ejemplo 2-77	Ejemplo 2-217	Ejemplo 2-434
Ejemplo 2-78	Ejemplo 2-218	Ejemplo 2-435
Ejemplo 2-83	Ejemplo 2-223	Ejemplo 2-436
Ejemplo 2-85	Ejemplo 2-224	Ejemplo 2-439
Ejemplo 2-87	Ejemplo 2-235	Ejemplo 2-441
Ejemplo 2-89	Ejemplo 2-236	Ejemplo 2-444
Ejemplo 2-91	Ejemplo 2-238	Ejemplo 2-448
Ejemplo 2-96	Ejemplo 2-252	Ejemplo 2-473
Ejemplo 2-98	Ejemplo 2-265	Ejemplo 2-483
Ejemplo 2-100	Ejemplo 2-268	
Ejemplo 2-101	Ejemplo 2-270	
Ejemplo 2-113	Ejemplo 2-272	
Ejemplo 2-114	Ejemplo 2-275	
Ejemplo 2-116	Ejemplo 2-291	
Ejemplo 2-121	Ejemplo 2-292	
Ejemplo 2-123	Ejemplo 2-305	
Ejemplo 2-124	Ejemplo 2-306	
Ejemplo 2-126	Ejemplo 2-312	
Ejemplo 2-127	Ejemplo 2-316	
Ejemplo 2-135	Ejemplo 2-318	
Ejemplo 2-136	Ejemplo 2-319	
Ejemplo 2-142	Ejemplo 2-320	

Ejemplo de ensayo 7: Artritis de rata inducida por colágeno de tipo II

Se probaron los compuestos para examinar los efectos en la artritis por colágeno de tipo II en rata. Los volúmenes equivalentes de 0,05 mol/l de ácido acético en los que se había disuelto una solución de 3 mg/ml de colágeno de tipo II bovino (Collagen Gijutsu Kenshu-Kai) y adyuvante incompleto de Freund (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se mezclaron para preparar una emulsión. Se inyectó una parte de la emulsión (0,5 ml) por vía intradérmica en las bases de la cola de ratas Lewis hembra de 6 a 8 semanas de vida Charles River Laboratories Japón, Inc.) (Día 0). Cada rata se sometió al mismo tratamiento en el día 7 tras la inoculación inicial para producir artritis. Cada compuesto de ensayo se administró por vía oral desde el día 7 hasta el día 20 una vez al día. En un momento dado durante el período desde el día 7 hasta el día 21, se determinó el volumen de la extremidad trasera de la rata usando un pletismómetro (UGO BASILE) y el resultado se designó como un índice de artritis. El siguiente grupo de compuestos inhibió de manera significativa la hinchazón de la extremidad trasera en el día 20 en comparación con el grupo de control en el caso de la administración oral de 10 mg/kg/día (test de la t de Student): Ejemplo 2-1, Ejemplo 2-76 y Ejemplo 2-184.

Ejemplo de ensayo 8: Modelo de trombocitopenia en ratón

Se probaron los compuestos de ensayo para examinar los efectos en la trombocitopenia de ratón. Cada compuesto de ensayo (50 mg/kg) se administró a ratones BALB/c hembra de 5 a 7 semanas de vida (Charles River Laboratories Japón, Inc.). Una hora después, se administró por vía intravenosa a cada ratón un anticuerpo anti-CD41 de ratón (Integrina α IIb) (SCB) (1 μ g (200 μ l)) para inducir trombocitopenia. Cuatro horas después de la administración del anticuerpo anti-CD41, se realizó el muestreo de sangre a partir de la postcava. El recuento de plaquetas se determinó usando un analizador hematológico automático.

Como resultado, los grupos a los que se han administrado los siguientes compuestos presentaron la mejora del recuento de plaquetas (mejora del 50 % o más) en comparación con el grupo de control:

Ejemplo 2-1, Ejemplo 2-2, Ejemplo 2-18, Ejemplo 2-28, Ejemplo 2-48, Ejemplo 2-76, Ejemplo 2-77, Ejemplo 2-87, Ejemplo 2-89, Ejemplo 2-91, Ejemplo 2-100, Ejemplo 2-123, Ejemplo 2-142, Ejemplo 2-174, Ejemplo 2-184, Ejemplo 2-188, Ejemplo 2-192, Ejemplo 2-193, Ejemplo 2-213, Ejemplo 2-251, Ejemplo 2-252, Ejemplo 2-265, Ejemplo 2-267, Ejemplo 2-302, Ejemplo 2-326, Ejemplo 2-328, Ejemplo 2-330, Ejemplo 2-331, Ejemplo 2-348, Ejemplo 2-352, Ejemplo 2-358, Ejemplo 2-415, Ejemplo 2-456, Ejemplo 2-473 y Ejemplo 2-483.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de nicotinamida que es:

- 5 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 10 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 15 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
- 20 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
- 25 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
- 30 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
- 35 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 40 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((7-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((7-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 45 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
- 50 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
- 55 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
- 60 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 65 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-

fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 5 fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 10 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-etoxibutan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 15 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 20 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 25 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 30 fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 35 fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-
 40 il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-
 il)amino)nicotinamida;
 45 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-
 il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-
 50 fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-
 il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 55 6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-morfolinpiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 60 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-
 fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-
 65 il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida;

- (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 5 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 10 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3,5-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4S)-4-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 15 6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 20 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 25 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1S,2R)-1-amino-1-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 30 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 35 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 40 6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 45 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 50 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo [3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 55 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 60 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 65 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-

- il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 5 6-(((3R,4S)-4-amino-1-(metiltio)pentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 10 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 15 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 20 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((1-etil-6-fluoro-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 25 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 30 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-((S)-2,2-dimetilciclopropil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(piridin-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 35 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 40 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 45 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 55 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 65 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-

- fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida;
 5 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo [3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 10 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 15 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-fenilbutan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-fenilbutan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 20 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3,4-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((4-fluorofenil)amino)nicotinamida;
 25 2-((3-acetilfenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-cloro-4-metilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-isopropoxifenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3,4-difluorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 30 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((4-isopropoxifenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,5-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-etilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 35 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-metoxifenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 40 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 45 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 50 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-(m-tolilamino)nicotinamida;
 2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3,4-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 55 2-((3-acetilfenil)amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3,4-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 60 2-((3-acetilfenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-(metilamino)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-4-metilfenil)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 65 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

- 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(metilamino)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(metilamino)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 5 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-yl)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 10 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(tiofen-2-il)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1S,2S)-2-amino-1-(5-clorotiofen-2-il)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(2-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((5-acetil-6-metilpiridin-3-il)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida;
 15 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((5-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 20 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 25 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 30 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 35 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(difluorometoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 40 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilbutil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 45 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,5-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 50 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-(3,4-difluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 55 6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxibenzo[d]isoxazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 60 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 65 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;

- 5 (R)-6-((1-amino-3-ciclopropilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 10 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((3-(dimetilamino)-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 15 6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida; o
 mezcla de 6-((1-acetil-3-aminopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida(3S,4R) (3R,4S).

20 2. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Un derivado de nicotinamida o una sal del mismo tal como se define en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide o púrpura trombocitopénica idiopática.