

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 103**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01) A61K 31/517	(2006.01)
A61K 31/443	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01) A61K 31/5383	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01) A61P 7/00	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/498	(2006.01) C07D 215/40	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01) C07D 401/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2011** **PCT/JP2011/065530**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012** **WO12002577**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011** **E 11801034 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018** **EP 2589592**

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

30 Prioridad:

30.06.2010 JP 2010150495

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

08.11.2018

73 Titular/es:

FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP

72 Inventor/es:

FUJIWARA, HIDEYASU;
SATO, KIMIHIKO;
MIZUMOTO, SHINSUKE;
SATO, YUICHIRO;
KURIHARA, HIDEKI;
KUBO, YOHEI;
NAKATA, HIYOKU;
BABA, YASUTAKA;
TAMURA, TAKASHI;
KUNIYOSHI, HIDENOBU;
HAGIWARA, SHINJI 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 2 689 103 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 una sal del mismo.

10 **[Antecedentes de la técnica]**

La tirosina quinasa de bazo (Syk), que es una tirosina quinasa intracelular de tipo no receptor, desempeña papeles esenciales para la activación de los linfocitos B y en un sistema de señalización intracelular mediado por un receptor de Fc. Por ejemplo, Syk se asocia con una señal del 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 la histamina o leucotrienos, así como citocinas, a partir de estas células. Al mismo tiempo, Syk desempeña un papel en la transmisión de señales de activación provocadas por la estimulación del receptor Fcγ en monocitos, células dendríticas y otras células (documentos no de patente 1 y 2). Además, se ha informado que Syk está asociada además con la señalización de citocinas provocada por integrina, IL-13, IL-15 y similares (documento no de patente 3 y 4).

En el caso de un linfocito B, se transmite una señal hacia el interior de la célula mediada por un BCR (receptor de antígeno de linfocitos B) expresado en la membrana celular, de forma que se induce la activación y diferenciación de la célula, dando como resultado la generación de un anticuerpo. Se ha informado que Syk es esencial para tales procesos de activación y diferenciación (Documento no de patente 5).

Se prevé que inhibiendo Syk es posible suprimir diversas respuestas celulares (Documentos no de patente 5 y 6).

En el caso de una alergia de tipo I, que es una reacción de alergia de tipo inmediato, por ejemplo, la inmunoglobulina E (IgE) se une al FcεRI, que es un receptor de IgE de alta afinidad y después se une un alérgeno al mismo para estimular 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 conducirá a la supresión de la activación del FcεRI y que será útil para el tratamiento de enfermedades representativas relacionadas con la alergia de tipo I, tales como el asma bronquial, la rinitis alérgica, urticaria y dermatitis atópica.

Además, se considera que la inhibición de la actividad de Syk conduce a la supresión de la activación y/o maduración de los linfocitos B inmunitarios y la generación de anticuerpos, y que tal inhibición de la actividad de Syk también puede regular las reacciones inmunitarias distintas de la alergia de tipo I. Por consiguiente, también se prevé que la inhibición de la actividad de Syk será eficaz para las enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc.), anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome nefrótico, dermatitis por contacto y similares. Adicionalmente, dado que la inhibición de la actividad de Syk también conduce 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 enfermedades inmunitarias y/o inflamatorias, sino también la activación y proliferación de linfocitos, incluyendo la de los linfocitos B, como ejemplo típico. Por lo tanto, se prevé que la inhibición de Syk también será eficaz para el tratamiento de diversos tipos de enfermedades proliferativas, tales como el linfoma y la 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 implicada en la señalización mediada por la integrina, que es una molécula de adhesión celular. Dado que Syk se expresa en los trombocitos de la sangre y está implicada en la activación de los mismos, se prevé que un inhibidor de dicha Syk sea eficaz como agente terapéutico para enfermedades asociadas con la activación de los trombocitos sanguíneos.

Se ha informado de un gran número de compuestos que tienen actividad inhibidora de Syk (documentos de patente 1 a 4). En ensayos clínicos que tienen como objetivo la artritis reumatoide y la púrpura trombocitopénica idiopática, se han informado sobre compuestos útiles (documento no de patente 7) y compuestos que tienen actividad inhibidora de Syk y/o JAK (documentos de patente 5 a 8).

[Documentos de la técnica anterior]

[Documentos de patente]

[Documento de Patente 1] Publicación internacional WO00/75113

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

[Documento de Patente 3] Publicación internacional WO07/120980

[Documento de Patente 4] Publicación internacional WO07/124221

[Documento de Patente 5] Publicación internacional WO09/026107

5 [Documento de Patente 6] Publicación internacional WO09/131687

[Documento de Patente 7] Publicación internacional WO09/136995

[Documento de Patente 8] Publicación internacional WO09/145856

[Documentos no de patente]

10

[Documento no de patente 1] The Journal of Biological Chemistry, Vol. 266, pág. 15790-15796, 1991

[Documento no de patente 2] International Journal of Hematology, Vol. 75, n.º 4, pág. 357-362, 2002

15 [Documento no de patente 3] The Journal of Biological Chemistry, Vol. 270, pág. 16189-16197, 1995

[Documento no de patente 4] The Journal of Immunology, Vol. 167, n.º 11, pág. 6292-6302, 2001

20 [Documento no de patente 5] Expert Opinion on Investigational Drugs, Vol. 13, n.º 7, pág. 743-762, 2004

[Documento no de patente 6] Expert Opinion on Therapeutic Targets, Vol. 9, n.º 5, pág. 901-921, 2005

[Documento no de patente 7] IDrugs, Vol. 12, n.º 3, pág. 174-185, 2009

25 WO-A-2006/082392 divulga diversos derivados de pirazolilaminopiridina útiles como inhibidores de quinasas, que pueden usarse en el tratamiento del cáncer.

[Sumario de la invención]

30 [Objetivo a resolver por la invención]

Hasta la fecha, se ha informado sobre diversos inhibidores de Syk, pero aún no se han comercializado. Se ha deseado desarrollar un compuesto y una composición farmacéutica que tengan una excelente actividad inhibidora de Syk.

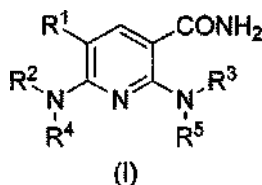
35

[Medios para alcanzar el objetivo]

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

Específicamente, el derivado de nicotinamida de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se caracteriza por que está representado por la siguiente fórmula (I):

45 [Fórmula 1]

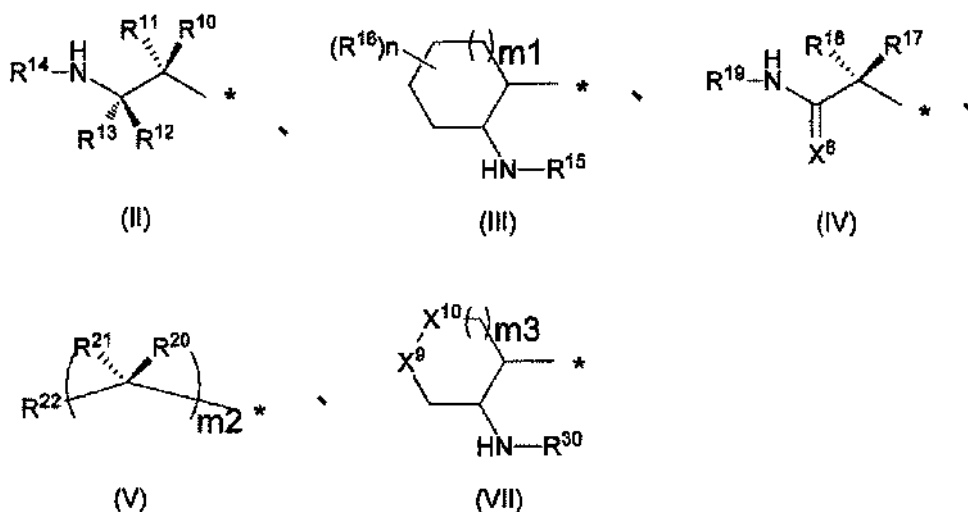


en donde

50

R¹ representa un átomo de halógeno;

R² es un sustituyente representado por uno cualquiera de las siguientes fórmulas (II) a (V) y (VII):



en donde R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁹ y R³⁰ representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂ o acilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, X⁸ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o =NR²³ (en donde R²³ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ o alcoxi C₁₋₆, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente), R²² representa un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, X⁹ y X¹⁰ representan cada uno, independientemente un átomo de oxígeno, -NR³¹ (en donde R³¹ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, acilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo u oxycarbonilo heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente), o un grupo metileno (en donde uno de X⁹ y X¹⁰ representa un grupo metileno, y cuando m₃ es 0, X¹⁰ representa un grupo metileno), m₁ y m₃ representan cada uno, independientemente un número entero de 0 a 2, m₂ representa un número entero de 1 o 2, en donde R²⁰ y R²¹ pueden ser diferentes cada uno del otro cuando m₂ es 2, n representa un número entero de 0 a 4, R¹⁶ puede ser diferente cada uno del otro cuando n es de 2 a 4, y en donde R¹⁰ y R¹¹, R¹² y R¹³, R¹⁷ y R¹⁸, y R²⁰ y R²¹ pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente,

R³ representa un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente; y R⁴ y R⁵ representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₂, grupo alquilo C₂₋₁₂ o un grupo alquino C₂₋₁₂;

en donde el grupo arilo es un grupo fenilo, naftilo, indanilo o indenilo;

en donde el grupo heterocíclico se selecciona entre azetidino, pirrolidino, pirrolino, pirrolilo, piperidilo, tetrahidropiridilo, piridilo, homopiperidino, octahidroazocino, imidazolidino, imidazolino, imidazolilo, pirazolidino, pirazolino, pirazolilo, piperazino, pirazino, piridazino, pirimidino, homopiperazino, triazolilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, furanilo, tetrahidropirano, piranilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, morfolino, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tiomorfolino, 1-oxido-tiomorfolino, 1,1-dioxido-tiomorfolino, indolino, indolilo, isoindolino, isoindolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolino, quinolilo, tetrahydroisoquinolino, isoquinolino, quinolizino, cinolino, ftalazino, quinazolino, dihydroquinoxalino, quinoxalino, naftiridino, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, indolidino, dihydrocyclopentapiridilo, triazolopiridilo, pirazolopiridilo, piridopirazilo, purino, pteridino, quinuclidino, 2,3-dihydrobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, isocromanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzodioxanilo, 1,4-benzodioxanilo, 2,3-dihydrobenzotienilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzomorfolino, dihidropirano, dihydrodioxinopiridilo, 1,3-dioxolopiridilo, dihidropiridooxazino, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo y tiazolopiridilo;

en donde el sustituyente opcionalmente poseído por sustituyentes representados por R² se selecciona entre el grupo sustituyente α₁₋₂,

en donde el grupo sustituyente α₁₋₂ consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β₁₋₁; un grupo alqueno C₂₋₆ que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β₁₋₁; un grupo alquino C₂₋₆ que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β₁₋₁; un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que tiene

opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo ariloxi que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo acilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; y un grupo representado por la fórmula $-Q^1-Q^2-NR^6R^7$ (en donde R^6 y R^7 representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alqueno C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquino C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, o R^6 y R^7 pueden formar un grupo amino cíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos; Q^1 representa $-NH-$, un grupo alqueno C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alqueno C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquino C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente o un enlace; Q^2 representa un grupo representado por $-C(=X^7)-$ (en donde X^7 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo representado por $=NR^{29}$ (en donde R^{29} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alqueno C_{2-12} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquino C_{2-12} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente o un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente)), un grupo alqueno C_{1-6} o un enlace),

en donde el grupo sustituyente β_{1-1} consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, y un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno;

en donde el sustituyente opcionalmente poseído por el grupo arilo o heterocíclico representado por R^3 se selecciona entre el siguiente grupo sustituyente α_{2-2} ,

en donde el grupo sustituyente α_{2-2} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo alqueno C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo alquino C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo ariloxi que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo acilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; y un grupo representado por la fórmula $-Q^3-Q^4-NR^{24}R^{25}$ (en donde R^{24} y R^{25} representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alqueno C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquino C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo ar-alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos; Q^3 representa $-NH-$, un grupo alqueno C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alqueno C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente o un enlace; y Q^4 representa $-C(=O)-$, un grupo alqueno C_{1-6} o un enlace); y

en donde el grupo sustituyente β_{2-1} consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene

opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo ar-alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, y un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

- 5 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el derivado de nicotinamida anteriormente descrito o una sal del mismo, particularmente, una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con Syk, que comprende el derivado de nicotinamida anteriormente descrito o una sal del mismo, y una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionado entre el grupo que consiste en reumatismo y púrpura trombocitopénica idiopática, que
10 comprende el derivado de nicotinamida anteriormente descrito o una sal del mismo.

Desde otro punto de vista, la presente invención proporciona: uso del derivado de nicotinamida anteriormente descrito o una sal del mismo para la producción de la composición farmacéutica anteriormente descrita; un método para tratar una enfermedad relacionada con Syk, que comprende una de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado de nicotinamida anteriormente descrito o una sal del mismo a mamíferos que incluyen seres humanos; y un método para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en reumatismo y púrpura trombocitopénica idiopática, que comprende una de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado de nicotinamida anteriormente descrito o una sal del mismo a mamíferos que incluyen seres humanos.

20 **[Efectos de la invención]**

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

25 **[Breve descripción de las figuras]**

[Figura 1] La figura 1 muestra los resultados de un ensayo de señalización de fosforilación intracelular.

[Figura 2] La figura 2 muestra los resultados de un ensayo de diferenciación de osteoclastos.

30 **[Descripción de las realizaciones]**

A partir de ahora en el presente documento, el compuesto de la presente invención se describirá con detalle.

- 35 Las siguientes definiciones se aplicaron en la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario.

La expresión "átomo de halógeno" se usa en el presente documento para referirse a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

- 40 La expresión "grupo alquilo C₁₋₁₂" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquilo C₁₋₁₂ lineal o ramificada, tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

- 45 La expresión "grupo alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo y hexilo.

- 50 La expresión "grupo alqueno C₂₋₁₂" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alqueno C₂₋₁₂ lineal o ramificado, tal como grupos vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, 1,3-butadienilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo.

- 55 La expresión "grupo alqueno C₂₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, 1,3-butadienilo, pentenilo y hexenilo.

- La expresión "grupo alquino C₂₋₁₂" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquino C₂₋₁₂ lineal o ramificado, tal como grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo.

- 60 La expresión "grupo alquino C₂₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquino C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

La expresión "grupo cicloalquilo C₃₋₈" se usa en el presente documento para referirse a un grupo cicloalquilo C₃₋₈, tal como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 65 La expresión "grupo cicloalquilo C₅₋₇" se usa en el presente documento para referirse a un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

La expresión "grupo arilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo fenilo, naftilo, indanilo o indenilo.

La expresión "grupo ar-alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo ar-alquilo C₁₋₆, tal como grupos bencilo, 2-fenilpropan-2-ilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo y naftilmetilo.

La expresión "grupo alquileo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquileo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos metileno, etileno, propileno, butileno y hexileno.

La expresión "grupo alquilenilo C₂₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquilenilo C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos vinileno, propenileno, butenileno y pentenileno.

La expresión "grupo alquinileno C₂₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquinileno C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos etinileno, propinileno, butinileno y pentinileno.

La expresión "grupo alcoxi C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquiloxi C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

La expresión "grupo ar-alcoxi C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo ar-alquiloxi C₁₋₆, tal como grupos benciloxi, fenetiloxi y naftilmetiloxi.

La expresión "grupo ariloxi" se usa en el presente documento para referirse a un grupo fenoxi o naftiloxi.

La expresión "grupo alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, tal como grupos metoximetilo y 1-etoxietilo.

La expresión "grupo ar-alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo ar-alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, tal como grupos benciloximetilo y fenetiloximetilo.

La expresión "grupo alcanilo C₂₋₁₂" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alcanilo C₂₋₁₂ lineal o ramificado, tal como grupos acetilo, propionilo, valerilo, isovalerilo y pivaloilo.

La expresión "grupo aroilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo benzoílo o naftoílo.

La expresión "grupo carbonilo heterocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo nicotinoílo, tenoílo, pirrolidinocarbonilo o furoílo.

La expresión "grupo amino acetilo (α -sustituido)" se usa en el presente documento para referirse a un grupo amino acetilo (α -sustituido) que tiene un N-terminal opcionalmente protegido, el cual se obtiene a partir de aminoácidos (en donde los aminoácidos incluyen glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina e hidroxiprolina).

La expresión "grupo acilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo formilo, un grupo succinilo, un grupo glutarilo, un grupo maleoilo, un grupo ftaloilo, un grupo alcanilo C₂₋₁₂, un grupo aroilo, un carbonilo heterocíclico o un grupo amino acetilo (α -sustituido).

La expresión "grupo acil alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo acil alquilo C₁₋₆, tal como grupos acetilmetilo, benzoilmetilo y 1-benzoiletilo.

La expresión "grupo alcanilo C₂₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alcanilo C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos acetiloxi y propioniloxi.

La expresión "grupo aroiloxi" se usa en el presente documento para referirse a un grupo benzoiloxi o naftoíloxi.

La expresión "grupo aciloxi" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alcanilo C₂₋₆ o un grupo aroiloxi.

La expresión "grupo aciloxi alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo aciloxi alquilo C₁₋₆, tal como grupos acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, benzoiloximetilo y 1-(benzoiloxi)etilo.

La expresión "grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆" (en donde C₁₋₆ significa el número de átomos de carbono contenidos en el grupo alcoxi) se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquiloalcoxicarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo y 1,1-dimetilpropoxicarbonilo.

La expresión "grupo ar-C₁₋₆ alcoxicarbonilo" (en donde C₁₋₆ significa el número de átomos de carbono contenidos en el grupo alcoxi) se usa en el presente documento para referirse a un grupo ar-alquiloxicarbonilo C₁₋₆, tal como grupos benciloicarbonilo y fenetiloicarbonilo.

- 5 La expresión "grupo ariloicarbonilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo feniloicarbonilo o naftiloicarbonilo.

La expresión "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" se usa en el presente documento para referirse a un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

- 10 La expresión "grupo arilsulfonilo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo o naftalenosulfonilo.

- 15 La expresión "grupo sililo" se usa en el presente documento para referirse a un grupo trimetilsililo, trietilsililo o tributilsililo.

- 20 La expresión "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico que contiene solo un átomo de nitrógeno como un heteroátomo que forma el anillo, tal como grupos azetidino, pirrolidino, pirrolino, pirrolo, piperidino, tetrahidropiridino, piridino, homopiperidino, octahidroazocino, imidazolidino, imidazolino, imidazolilo, pirazolidino, pirazolino, pirazolilo, piperazino, pirazino, piridazino, pirimidino, homopiperazino, triazolilo y tetrazolilo.

- 25 La expresión "grupo heterocíclico que contiene oxígeno monocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo tetrahidrofuranilo, furano, tetrahidropirano o pirano.

- La expresión "grupo heterocíclico que contiene azufre monocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo tienilo.

- 30 La expresión "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/oxígeno monocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/oxígeno monocíclico que contiene solo un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como heteroátomos que forman el anillo, tal como grupos oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y morfolino.

- 35 La expresión "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/azufre monocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/azufre monocíclico que contiene solo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tales como grupos tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tiomorfolino, 1-oxido-tiomorfolino y 1,1-dioxido-tiomorfolino.

- 40 La expresión "grupo heterocíclico monocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene azufre monocíclico, Un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/oxígeno monocíclico o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/azufre monocíclico.

- 45 La expresión "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico que contiene solo un átomo de nitrógeno como un heteroátomo que forma el anillo, tal como grupos indolino, indolo, isoindolino, isoindolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolino, tetrahidroquinolino, quinolilo, tetrahidroisoquinolino, isoquinolino, quinolizino, cinolino, ftalazino, quinazolino, dihidroquinoxalino, quinoxalino, naftiridino, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, indolidino, dihidrociclopentapiridilo, triazolopiridilo, pirazolopiridilo, piridopirazilo, purino, pteridino y quinuclidino.

- 50 La expresión "grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico que contiene solo un átomo de oxígeno como un heteroátomo que forma el anillo, tal como grupos 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, isocromanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzodioxanilo y 1,4-benzodioxanilo.

- 55 La expresión "grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico que contiene solo un átomo de azufre como un heteroátomo que forma el anillo, tal como grupos 2,3-dihidrobenzotienilo y benzotienilo.

- 60 La expresión "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/oxígeno bicíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/oxígeno bicíclico que contiene solo un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como heteroátomos que forman el anillo, tal como grupos benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzomorfolino, dihidropiranopiridilo, dihidrodioxinopiridilo, 1,3-dioxolopiridilo y dihidropiridooxazino.

- 65 La expresión "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/azufre bicíclico" se usa en el presente documento para

referirse a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/azufre bicíclico que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tal como grupos benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo y tiazolopiridilo.

- 5 La expresión "grupo heterocíclico bicíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico, Un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/oxígeno bicíclico o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno/azufre bicíclico.

- 10 La expresión "grupo heterocíclico" se usa en el presente documento para referirse a un grupo heterocíclico monocíclico o un grupo heterocíclico bicíclico.

La expresión "grupo amino cíclico" se usa en el presente documento para referirse a 4, 5, 6 o 7 miembros del anillo, anillo condensado o grupo amino cíclico de anillo puenteado, que contiene uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos que forman el anillo y que además pueden contener opcionalmente uno o más átomos de oxígeno o átomos de azufre, tal como grupos azetidino, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, imidazolidino, piperazino, homopiperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidroquinolino, tetrahidroisoquinolino, benzomorfolino, dihidropiridooxazino y quinolidino.

- 20 El grupo amino protector incluye todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores ordinarios para grupos amino. Los ejemplos de tal grupo amino protector incluyen los grupos descritos en W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, págs. 696 a 926, 2007, John Wiley & Sons, INC. Los ejemplos específicos incluyen un grupo ar-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} , un grupo ar-alcovicarbonilo C_{1-6} , un grupo ariloxicarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo.

- 30 El grupo hidroxilo protector incluye todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores ordinarios para grupos hidroxilo. Los ejemplos de tal grupo hidroxilo protector incluyen los grupos descritos en W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, págs. 16 a 299, 2007, John Wiley & Sons, INC. Los ejemplos específicos incluyen un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo ar-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , un grupo ar-alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , un grupo acilo, un grupo alcovicarbonilo C_{1-6} , un grupo ar-alcovicarbonilo C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo, un grupo sililo, un grupo tetrahidrofurano y un grupo tetrahidropirano.

- 35 El grupo carboxilo protector incluye todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores ordinarios para grupos carboxilo. Los ejemplos de tal grupo carboxilo protector incluyen los grupos descritos en W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, págs. 533 a 643, 2007, John Wiley & Sons, INC. Los ejemplos específicos incluyen un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo arilo, un grupo ar-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , un grupo ar-alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , un grupo acil alquilo C_{1-6} , un grupo aciloxi alquilo C_{1-6} , y un grupo sililo.

Los ejemplos de un grupo saliente incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo arilsulfonilo.

- 45 Los hidrocarburos alifáticos incluyen pentano, hexano y ciclohexano.

Los hidrocarburos halogenados incluyen cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano.

Los alcoholes incluyen metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol y 2-metil-2-propanol.

- 50 Los glicoles incluyen etilenglicol, propilenglicol y dietilenglicol. Los éteres incluyen éter dietílico, diisopropil éter, dioxano, tetrahidrofurano, anisol, éter dimetílico de etilen glicol, dietilenglicol dimetil éter y dietilenglicol éter dietílico.

Las cetonas incluyen acetona, 2-butanona y 4-metil-2-pentanona.

- 55 Los ésteres incluyen acetato de etilo, acetato de etilo, propil acetato y butil acetato.

Las amidas incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona.

- 60 Los nitrilos incluyen acetonitrilo y propionitrilo.

Los sulfóxidos incluyen dimetilsulfóxido.

Los hidrocarburos aromáticos incluyen benceno, tolueno y xileno.

- 65 Las sales del compuesto representado por la fórmula [1] incluyen sales generalmente conocidas, concretamente, las

sales de grupos básicos, tal como grupos amino y las sales de grupos ácidos, tal como grupos hidroxilo o carboxilo.

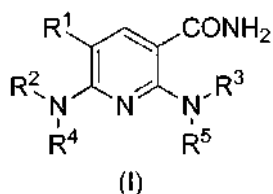
Los ejemplos de las sales de grupos básicos incluyen: sales con ácidos minerales, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico,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

Los ejemplos de las sales de grupos ácidos incluyen: sales con metales alcalinos, tales como sodio y potasio; sales con metal alcalino térreos, tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetil anilina, N-metil piperidina, N-metil morfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-eftenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

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

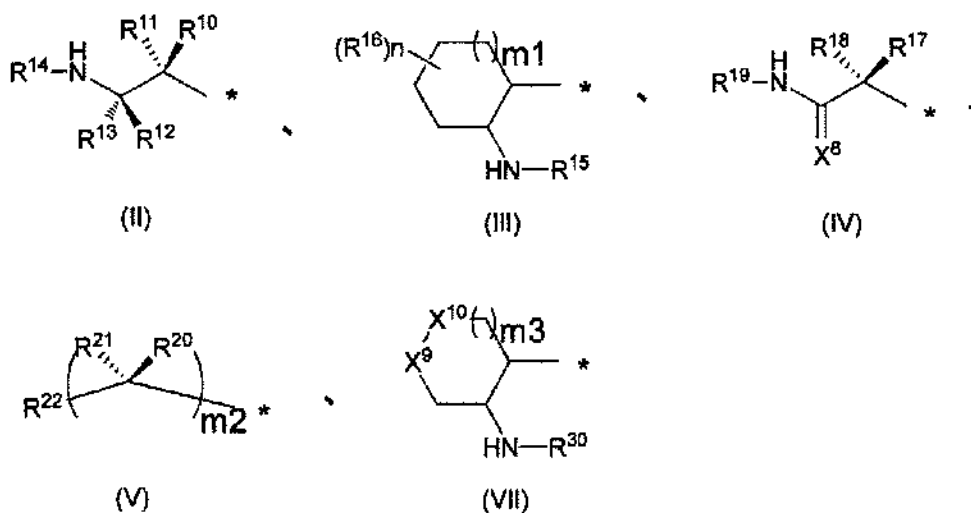
El derivado de nicotinamida de la presente invención se caracteriza por que está representado por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula 2]



R^1 es un átomo de halógeno. R^1 es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y lo más preferentemente un átomo de flúor.

[Fórmula 3]



en donde R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} y R^{21} representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-5} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , arilo, alilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, R^{14} , R^{15} , R^{19} y R^{30} representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} o acilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, X^8 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $=NR^{23}$ (en donde R^{23} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} o alcoxi C_{1-6} , que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente), R^{22} representa un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, X^9 y X^{10} representan cada uno, independientemente un átomo de oxígeno, $-NR^{31}$ (en donde R^{31} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} , alqueno

C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, acilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, ariloxycarbonilo u oxycarbonilo heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente), o un grupo metileno (en donde uno de X⁹ y X¹⁰ representa un grupo metileno, y cuando m₃ es 0, X¹⁰ representa un grupo metileno), m₁ y m₃ representan cada uno, independientemente un número entero de 0 a 2, m₂ representa un número entero de 1 o 2, en donde R²⁰ y R²¹ pueden ser diferentes cada uno del otro cuando m₂ es 2, n representa un número entero de 0 a 4, R¹⁶ puede ser diferente cada uno del otro cuando n es de 2 a 4, y en donde R¹⁰ y R¹¹, R¹² y R¹³, R¹⁷ y R¹⁸, y R²⁰ y R²¹ pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente.

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, y R²¹ representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente γ_{1-1} .

El grupo sustituyente γ_{1-1} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente; y la fórmula -Q⁵-Q⁶-NR²⁷R²⁸ (en donde R²⁷ y R²⁸ representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo amino protector; o un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente; Q⁵ representa -NH-; un grupo alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente; o un enlace; y Q⁶ representa -C(=O)-, un grupo alquilenilo C₁₋₆ o un enlace).

Con respecto a R²⁷ y R²⁸, el sustituyente opcionalmente poseído por el grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, arilo o heterocíclico no está particularmente limitado. Un ejemplo preferido es un átomo de halógeno, y entre otros, se prefiere un átomo de flúor.

Con respecto a Q⁵, el sustituyente opcionalmente poseído por el grupo alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ no está particularmente limitado. Un ejemplo preferido es un átomo de halógeno, y entre otros, se prefiere un átomo de flúor.

Con respecto al sustituyente representado por la fórmula (II) descrita anteriormente, se prefiere que R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representen cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el sustituyente γ_{1-1} descrito anteriormente.

R¹⁰ y R¹¹, y R¹² y R¹³ pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente. Preferentemente, pueden formar un cicloalquilo C₅₋₇, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno monocíclico, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico que tiene opcionalmente un sustituyente.

R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el sustituyente γ_{1-1} descrito anteriormente.

R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente γ_{1-2} . Además, se prefiere que R¹⁰ y R¹¹ representen cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente γ_{1-2} .

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico usado en el presente documento incluyen grupos imidazolilo, piridilo, tienilo, triazolilo, furanilo y pirazolilo. De estos, se prefiere un grupo imidazolilo, piridilo o tienilo. Además, como un grupo arilo, se prefiere un grupo fenilo.

El grupo sustituyente γ_{1-2} consiste en un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heterocíclico, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico usado en el presente documento incluyen grupos imidazolilo, piridilo, tienilo, triazolilo, furanilo y pirazolilo. Además, como un grupo arilo, se prefiere un grupo fenilo. El sustituyente opcionalmente poseído por el grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heterocíclico no está particularmente limitado. Un ejemplo preferido es un átomo de halógeno, y entre otros, se prefiere un átomo de flúor.

Con respecto a R¹⁰ y R¹¹, ya sea uno de R¹⁰ y R¹¹, y preferentemente R¹¹ es un átomo de hidrógeno, y el otro, y preferentemente R¹⁰ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene opcionalmente al menos un

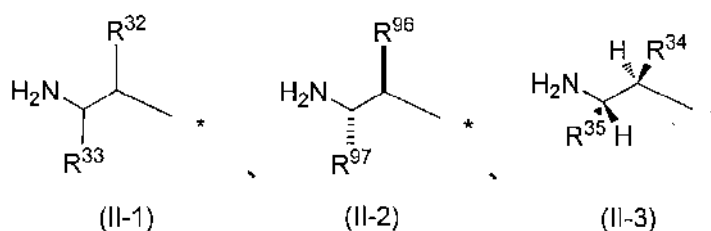
sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-1} descrito anteriormente, y es más preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-2} descrito anteriormente. Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico usado en el presente documento incluyen grupos imidazolilo, piridilo, tienilo, triazolilo, furanilo y pirazolilo.

R^{12} y R^{13} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-1} descrito anteriormente, más preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-2} descrito anteriormente, y además preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} , que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-2} descrito anteriormente.

R^{14} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} o acilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} o acilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

El sustituyente representado por la fórmula (II) anteriormente descrita es un sustituyente representado por la siguiente fórmula (II-1), más preferentemente un sustituyente representado por la siguiente fórmula (II-2), y además preferentemente un sustituyente representado por la siguiente fórmula (II-3):

[Fórmula 4]



en donde R^{32} , R^{33} , R^{96} , R^{97} , R^{34} y R^{35} representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-2} descrito anteriormente.

R^{32} , R^{96} y R^{34} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-2} , y más preferentemente un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo; o un grupo cicloalquilo sustituido con un grupo alquilo, que contiene cada uno de 3 a 5 átomos de carbono en total, o un grupo alcoxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono en total. Aplicando el presente sustituyente, puede reducirse la toxicidad.

Los ejemplos preferidos del grupo alquilo, el grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo, el grupo cicloalquilo o el grupo cicloalquilo sustituido con un grupo alquilo, que contiene cada uno de 3 a 5 átomos de carbono en total, incluye grupos pentilo lineal o ramificado, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-propilo, i-propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y ciclopropiletilo. De estos, se prefieren los grupos n-butilo, i-butilo, n-propilo y ciclopropilo.

Los ejemplos preferidos del grupo alcoxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono en total incluyen grupos metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxietilo.

R^{32} , R^{96} y R^{34} son preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo sustituido con un grupo heterocíclico, y más preferentemente un grupo metilo sustituido con un grupo heterocíclico. Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico usado en el presente documento incluyen grupos imidazolilo, piridilo, tienilo, triazolilo, furanilo y pirazolilo. Aplicando el presente sustituyente, puede además, reducirse la toxicidad.

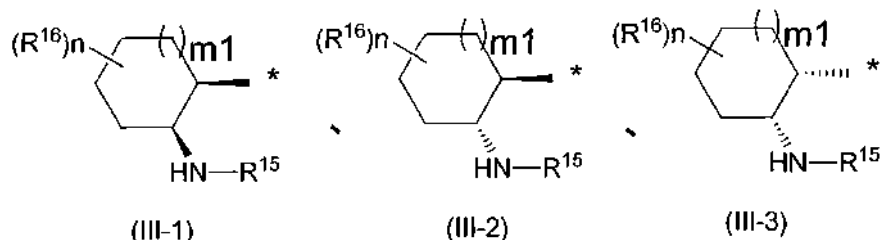
R^{33} , R^{97} y R^{35} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} , más preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , y además preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} . Los ejemplos preferidos incluyen un grupo metilo y un grupo etilo.

El número total de átomos de carbono contenidos en R^{32} y R^{33} , el número total de átomos de carbono contenidos en

R^{96} y R^{97} , y el número total de átomos de carbono contenidos en R^{34} y R^{35} son cada uno preferentemente de 4 a 6. Aplicando el presente sustituyente, puede además, reducirse la toxicidad.

El sustituyente representado por la fórmula (III) descrita anteriormente, es preferentemente un sustituyente representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (III-1) a (III-3):

[Fórmula 5]



en donde R^{15} , R^{16} , $m1$ y n tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente.

Las fórmulas preferidas son (III-1) y (III-2), y una fórmula más preferida es la (III-1).

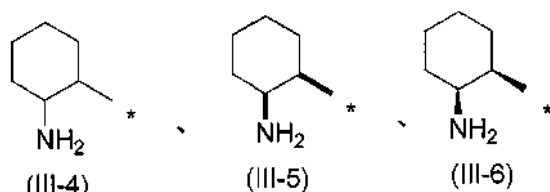
En la fórmula (III) descrita anteriormente y en las fórmulas (III-1) a (III-3) descritas anteriormente, R^{16} representa, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente Y_{1-1} descrito anteriormente, más preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente Y_{1-1} descrito anteriormente, y además preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo,

$m1$ es un número entero de 0 a 2, y es preferentemente 1.

n es un número entero de 0 a 4, y R^{16} pueden ser diferentes entre sí cuando n es 2 a 4. n es preferentemente un número entero de 0 a 2, y más preferentemente 0.

R^{15} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} o acilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} o acilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

Cuando R^2 es un sustituyente representado por la fórmula (III) descrita anteriormente, es preferentemente la siguiente fórmula (III-4), más preferentemente la siguiente fórmula (III-5), y más preferentemente la siguiente fórmula (III-6).



Con respecto al sustituyente representado por la fórmula (IV) descrita anteriormente, R^{17} y R^{18} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente Y_{1-1} descrito anteriormente, más preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente Y_{1-1} descrito anteriormente, y además preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo,

R^{17} y R^{18} pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C_{3-8} o heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente. Entre otros, se prefiere un grupo heterocíclico que contiene oxígeno o cicloalquilo C_{5-7} que tiene opcionalmente un sustituyente.

R^{17} es preferentemente un átomo de hidrógeno. Además, R^{18} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo

sustituyente γ_{1-1} descrito anteriormente, más preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-1} descrito anteriormente, y además preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo.

- 5 R^{19} es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} o acilo que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} o acilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

- 10 Con respecto al sustituyente representado por la fórmula (V) descrita anteriormente, R^{20} y R^{21} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-1} descrito anteriormente, más preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente γ_{1-1} descrito anteriormente, y además preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo arilo.

- 15 R^{20} y R^{21} pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C_{3-8} o heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente. Entre otros, se prefiere un grupo heterocíclico que contiene oxígeno o cicloalquilo C_{5-7} que tiene opcionalmente un sustituyente.

- 20 R^{22} es un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente.

- m_2 es un número entero de 1 o 2. R^{20} y R^{21} pueden ser diferentes cada uno del otro cuando m_2 es 2. m_2 es preferentemente 1.

- 25 R^4 y R^5 representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} o alquino C_{2-12} .

- 30 R^4 y R^5 representan, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , más preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , y además preferentemente un átomo de hidrógeno.

- Con respecto al sustituyente representado por la fórmula (VII) descrita anteriormente, m_3 es un número entero de 0 a 2, y es preferentemente 1.

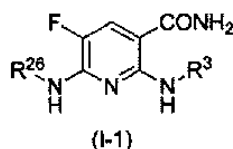
- 35 R^{30} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} o acilo que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o acilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

- 40 X^9 y X^{10} representan cada uno, independientemente un átomo de oxígeno, $-NR^{31}$ (en donde R^{31} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , acilo o alcoxycarbonilo C_{1-6} , que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente), o un grupo metileno (en donde uno de X^9 y X^{10} representa un grupo metileno y cuando m_3 es 0, X^{10} representa un grupo metileno).

- 45 R^{31} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , acilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , ariloxycarbonilo u oxycarbonilo heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , acilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , ariloxycarbonilo u oxycarbonilo heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, más preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , acilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , ariloxycarbonilo u oxycarbonilo heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, y además preferentemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , acilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , ariloxycarbonilo u oxycarbonilo heterocíclico.

- 50 El derivado de nicotinamida de la presente invención se representa preferentemente mediante la siguiente fórmula (I-1),

[Fórmula 7]



60

en donde R^3 representa el mismo sustituyente como el que se ha descrito anteriormente, y su intervalo preferido también es el mismo que el descrito anteriormente. R^{26} representa un sustituyente representado por uno cualquiera de las fórmulas (II) a (V) y (VII) descritas anteriormente, y su intervalo preferido también es el mismo que el descrito anteriormente.

5 En la fórmula (I) y (I-1) descrita anteriormente, R^3 representa un grupo arilo o heterocíclico que tiene la definición anterior, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente α_{2-2} .

10 El grupo sustituyente α_{2-2} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente β_{2-1} ; y la fórmula $-Q^3-Q^4-NR^{24}R^{25}$ (en donde Q^3 , Q^4 , R^{24} y R^{25} tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

15 El grupo sustituyente β_{2-1} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido, y un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , ar-alquilo C_{1-6} , arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

20 Asimismo, R^3 es un grupo arilo o heterocíclico que tiene la definición anterior, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente α_{2-3} .

25 El grupo sustituyente α_{2-3} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente β_{2-2} ; y la fórmula $-Q^3-Q^4-NR^{24}R^{25}$ (en donde Q^3 , Q^4 , R^{24} y R^{25} tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

30 El grupo sustituyente β_{2-2} consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; y un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

35 R^3 representa un grupo arilo o heterocíclico que tiene la definición anterior, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente. Ejemplos del grupo arilo o heterocíclico incluyen grupos monocíclicos o bicíclicos.

Los ejemplos preferidos del grupo arilo incluyen grupos fenilo, naftilo y indanilo. Entre tales grupos arilo, se prefiere un grupo fenilo.

40 Los ejemplos preferidos de un grupo heterocíclico monocíclico incluyen grupos piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo y tienilo. Como tales grupos heterocíclicos monocíclicos, se prefieren los grupos piridilo y piridazinilo, y es más preferible un grupo piridilo.

45 Los ejemplos preferidos de un grupo heterocíclico preferido incluyen grupos quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, imidazopiridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, piridopirazilo, tiazolopiridilo, naftiridinilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y dihidropiridooxazinilo. Como tales grupos heterocíclicos bicíclicos, se prefieren los grupos quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, indolilo, pirrolopiridilo, indazolilo e imidazopiridilo, son más preferidos el grupo quinoxalinilo e indazolilo, y es más preferido un grupo indazolilo.

50 R^3 representa un grupo arilo o heterocíclico que tiene la definición anterior, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente. Como tal grupo arilo o heterocíclico, se prefieren los grupos fenilo, piridilo, piridazinilo, quinoxalinilo e indazolilo, piridilo. Como tal grupo arilo o heterocíclico, son más preferidos los grupos piridilo, quinoxalinilo y indazolilo, y son más preferidos los grupos piridilo y indazolilo. Aplicando la presente sustitución, puede además, 55 reducirse la toxicidad.

El grupo heterocíclico monocíclico es preferentemente un grupo de anillo de 5 miembros o de anillo de 6 miembros.

60 Un anillo de 6 miembros preferido es un grupo piridilo o pirimidinilo. Los ejemplos preferidos del grupo piridilo y pirimidinilo incluyen un grupo piridin-5-ilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes en las posiciones 2 y/o 3, un grupo piridin-4-ilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes en las posiciones 2 y/o 6, un grupo pirimidin-4-ilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes en las posiciones 2 y/o 6, y un grupo pirimidin-5-ilo que tiene opcionalmente un sustituyente en la posición 2.

65 R^3 es preferentemente un grupo fenilo, piridilo, piridazinilo, quinoxalinilo o indazolilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, es más preferentemente un grupo fenilo, piridilo, piridazinilo, quinoxalinilo o

indazolilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α_{2-1} , es además preferentemente un grupo fenilo, piridilo, piridazinilo, quinoxalinilo o indazolilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α_{2-2} , y es aún más preferentemente un grupo fenilo, piridilo, piridazinilo, quinoxalinilo o indazolilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α_{2-3} .

Cuando R^3 es un grupo piridilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, el sustituyente opcionalmente poseído por el grupo piridilo se selecciona preferentemente entre el grupo sustituyente α_{2-1} , se selecciona preferentemente entre un grupo sustituyente α_{2-4} , además se selecciona preferentemente entre un grupo sustituyente α_{2-5} , y se selecciona aún más preferentemente entre un grupo sustituyente α_{2-6} .

El grupo sustituyente α_{2-4} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o grupo heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente β_{2-3} ; y la fórmula $-Q^3-Q^4-NR^{24}R^{25}$ (en donde Q^3 , Q^4 , R^{24} y R^{25} tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

El grupo sustituyente β_{2-3} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; y un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 representa un grupo alquilenoxi C_{1-6} (en donde el extremo R^{36} es un grupo alquilenilo), R^{36} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heterocíclico, y $m4$ representa un número entero de 1 a 3, y Q^5 pueden ser diferentes unos de los otros cuando $m4$ es 2 o 3), arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

El grupo sustituyente (α_{2-5} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente β_{2-4} ; y la fórmula $-Q^3-Q^4-NR^{24}R^{25}$ (en donde Q^3 , Q^4 , R^{24} y R^{25} tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

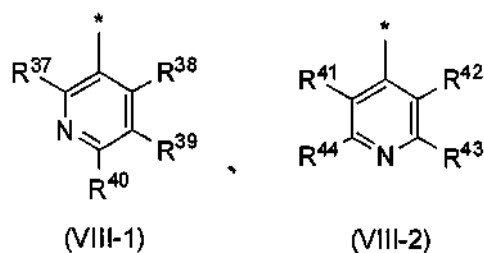
El grupo sustituyente β_{2-4} consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; y un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m4$ tienen las mismas definiciones que las descritas anteriormente), arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

El grupo sustituyente α_{2-6} consiste en un átomo de halógeno; y un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente β_{2-5} .

El grupo sustituyente β_{2-5} consiste en un átomo de halógeno; y un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m4$ tienen las mismas definiciones que las descritas anteriormente), arilo o heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

Cuando R^3 es un grupo piridilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, el grupo piridilo se representa preferentemente por la siguiente fórmula (VIII-1) o (VIII-2), y se representa más preferentemente por la siguiente fórmula (VIII-1):

[Fórmula 8]



en donde R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α_{2-6} descrito anteriormente.

R^{37} y R^{38} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y más preferentemente un átomo de

hidrógeno.

R^{39} es más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, grupos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m4$ tienen las mismas definiciones que las descritas anteriormente), y es además preferentemente un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o alcoxi o heterocíclico de 5 miembros en el anillo, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m4$ tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, son más preferidos los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El grupo cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

El $m4$ es preferentemente un número entero de 1 o 2.

R^{40} es más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m3$, Q^6 tienen las mismas definiciones que las descritas anteriormente), y además es preferentemente un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o un heterociclo de 5 miembros en el anillo o 6 miembros en el anillo, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m4$, Q^6 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, son más preferidos los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

un ejemplo preferido del grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo es un grupo morfolinilo. Este grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, está además, preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo y está aún más preferentemente sin sustituir.

El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El cicloalquilo C₃₋₈ es preferentemente un grupo ciclopropilo.

5 El Q⁵ es preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₂.

El R³⁶ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂.

10 El m4 es preferentemente un número entero de 1 o 2.

15 Cuando R³⁹ es un grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -Q⁵m4-R³⁶ (en donde Q⁵, R³⁶, m4 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente). R⁴⁰ es preferentemente un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

20 En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, son más preferidos los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

25 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alquilo a C₁₋₂.

El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₂.

30 El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El grupo cicloalquilo C₃₋₈ es preferentemente un grupo ciclopropilo.

35 El Q⁵ es preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₂.

El R³⁶ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂.

40 El m4 es preferentemente un número entero de 1 o 2.

45 Cuando R³⁹ es un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ o un alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, R⁴⁰ es preferentemente un grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo o de 6 miembros en el anillo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -Q⁵m4-R³⁶ (en donde Q⁵, R³⁶, m4 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

50 En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, son más preferidos los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

55 un ejemplo preferido del grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo es un grupo morfolinilo. Este grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, está además, preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo y está aún más preferentemente sin sustituir.

60 El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

65 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₂.

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

5

El grupo cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

10 El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

El m_4 es preferentemente un número entero de 1 o 2.

15 Además, se prefiere un compuesto en el que R^{39} representa un átomo de flúor o un grupo metilo o etilo y R^{40} representa un grupo morfolinilo.

R^{41} y R^{42} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

20

R^{43} y R^{44} representan cada uno, más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m_4R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , m_4 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente). más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m_4R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , m_4 tienen las mismas definiciones que las descritas anteriormente), y aún más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

25

30

En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, son más preferidos los grupos triazolilo y furanilo.

35 Este grupo heterocíclico está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

40 El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

45

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

50

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

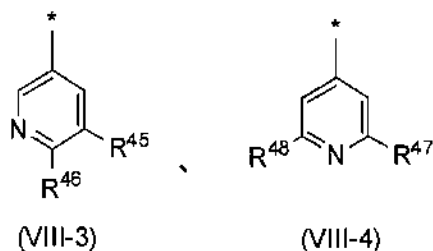
55

El m_4 es preferentemente un número entero de 1 o 2.

Entre los grupos piridilo representados por la fórmula (VIII-1) descrita anteriormente, es más preferible un grupo piridilo representado por la siguiente fórmula (VIII-3). Entre los grupos piridilo representados por la fórmula (VIII-2) descrita anteriormente, es más preferible un grupo piridilo representado por la siguiente fórmula (VIII-4). Entre otros, se prefiere además, el grupo piridilo representado por las siguiente fórmula (VIII-3).

60

[Fórmula 9]



5 en donde R^{45} , R^{46} , R^{47} y R^{48} representan, independientemente un átomo de hidrógeno, o un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α_{2-6} .

10 R^{45} es más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m4$ tienen las mismas definiciones que las descritas anteriormente), y es además preferentemente un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico de 5 miembros en el anillo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m4$ tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

15 En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, son más preferidos los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

25 El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

30 El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

35 El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

El $m4$ es preferentemente un número entero de 1 o 2.

40 R^{46} es más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m3$, Q^6 tiene las mismas definiciones como las descritas anteriormente), y además es preferentemente un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico de 5 miembros en el anillo o de 6 miembros en el anillo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m4$, Q^6 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

50 En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, se prefieren los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

Un ejemplo preferido del grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo es un grupo morfolinilo. Este grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente

seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, está además, preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo y está aún más preferentemente sin sustituir.

5

El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

10 El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

15 El cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

20 El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

El m4 es preferentemente un número entero de 1 o 2.

25 Cuando R^{45} es un grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , m.4 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente). R^{46} es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

30 En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, son más preferidos los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

35

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

40 El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

45 El cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

50 El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

El m4 es preferentemente un número entero de 1 o 2.

55 Cuando R^{45} es un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} o un alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, R^{46} es preferentemente un grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo o de 6 miembros en el anillo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , m4 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

60 En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, se prefieren los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

65

un ejemplo preferido del grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo es un grupo morfolinilo. Este grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, está además, preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo y está aún más preferentemente sin sustituir.

El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

El m4 es preferentemente un número entero de 1 o 2.

Además, se prefiere un compuesto en el que R^{45} representa un átomo de flúor o un grupo metilo o etilo y R^{46} representa un grupo morfolinilo.

R^{47} y R^{48} cada una representan, más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , m4 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente). más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , m4 tienen las mismas definiciones que las descritas anteriormente), y aún más preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, son más preferidos los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

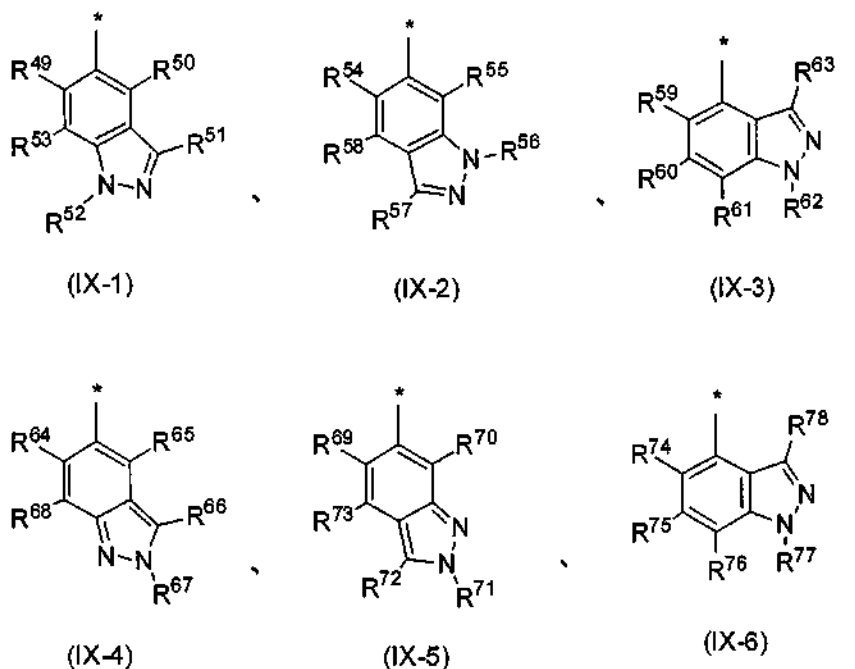
El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

El m4 es preferentemente un número entero de 1 o 2.

Cuando R^3 es un grupo indazolilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, es preferentemente un grupo indazolilo representado por uno cualquiera de las siguientes fórmulas (IX-1) a (IX-6), es más preferentemente un grupo indazolilo representado por la fórmula (IX-1) o (IX-2), y además es preferentemente un grupo indazolilo

representado por la fórmula (IX-1):

[Fórmula 10]



5

en donde R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} , R^{67} , R^{68} , R^{69} , R^{70} , R^{71} , R^{72} , R^{73} , R^{74} , R^{75} , R^{76} , R^{77} y R^{78} representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α_{2-6} descrito anteriormente.

10

R^{49} , R^{50} , R^{54} , R^{55} , R^{59} , R^{60} , R^{64} , R^{65} , R^{69} , R^{70} , R^{74} y R^{75} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

15

R^{53} , R^{58} , R^{61} , R^{68} , R^{73} y R^{76} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo o alcoxi C_{1-6} , más preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y aún más preferentemente un átomo de hidrógeno.

20

R^{51} , R^{57} , R^{63} , R^{66} , R^{72} y R^{78} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} o arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{32} , $m4$ tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente). que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

25

En el presente documento, el grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

30

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

35

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

40

El $m4$ es preferentemente un número entero de 1 o 2.

R^{52} , R^{56} , R^{62} , R^{67} , R^{71} y R^{77} representan cada uno, independientemente, preferentemente un átomo de hidrógeno; un

átomo de halógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆ o arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -Q⁵m₄-R³⁶ (en donde Q⁵, R³⁶, m₄ tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente). que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

5 En el presente documento, el grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₂.

El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₂.

10 El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El cicloalquilo C₃₋₈ es preferentemente un grupo ciclopropilo.

15 El arilo es preferentemente un grupo fenilo.

El Q⁵ es preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₂.

20 El R³⁶ es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂.

El m₄ es preferentemente un número entero de 1 o 2.

25 Con respecto a las combinaciones, tales como R⁵¹ y R⁵², R⁵⁶ y R⁵⁷, R⁶² y R⁶³, R⁶⁶ y R⁶⁷, R⁷¹ y R⁷², y R⁷⁷ y R⁷⁸, al menos uno de los dos representa preferentemente un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -Q⁵m₄-R³⁶ (en donde Q⁵, R³⁶, m₄ tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente) que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

30 En el presente documento, el grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₂.

El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₂.

35 El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El cicloalquilo C₃₋₈ es preferentemente un grupo ciclopropilo.

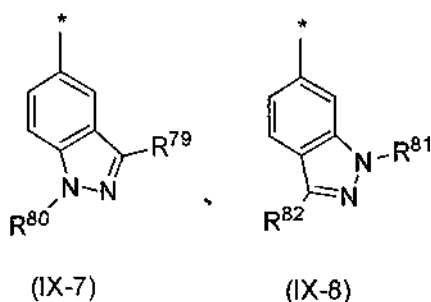
40 El Q⁵ es preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₂.

El R³⁶ es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂.

45 El m₄ es preferentemente un número entero de 1 o 2.

Entre los grupos indazolilo representados por la fórmula (IX-1) descrita anteriormente, es más preferible un grupo indazolilo representado por la siguiente fórmula (IX-7). Entre los grupos indazolilo representados por la fórmula (IX-2) descrita anteriormente, es más preferible un grupo indazolilo representado por la siguiente fórmula (IX-2). Entre otros, se prefiere además, el grupo indazolilo representado por la fórmula (IX-7):

[Fórmula 11]



en donde R^{79} , R^{80} , R^{81} y R^{82} representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, o un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α_{2-6} descrito anteriormente, en donde

R^{79} es el mismo sustituyente que R^{51} , y el intervalo preferido de R^{79} también es el mismo como el de R^{51} ,

R^{80} es el mismo sustituyente que R^{52} , y el intervalo preferido de R^{80} también es el mismo como el de R^{52} ,

R^{81} es el mismo sustituyente que R^{56} , y el intervalo preferido de R^{81} también es el mismo como el de R^{56} , y

R^{82} es el mismo sustituyente que R^{57} , y el intervalo preferido de R^{82} también es el mismo como el de R^{57} .

Cuando R^3 es un grupo fenilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, el sustituyente opcionalmente poseído por el grupo fenilo es más preferentemente un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{32} , $m3$, Q^6 tiene las mismas definiciones como las descritas anteriormente), y además es preferentemente un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico de 5 miembros en el anillo o de 6 miembros en el anillo, que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} , $m4$, Q^6 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente).

En el presente documento, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo incluyen grupos pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y furanilo. Entre estos grupos, son más preferidos los grupos triazolilo y furanilo. Este grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, y está además preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo.

Un ejemplo preferido del grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo es un grupo morfolinilo. Este grupo heterocíclico de 6 miembros en el anillo está preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo, está más preferentemente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo etilo, está además, preferentemente sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor o un grupo metilo y está aún más preferentemente sin sustituir.

El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo a C_{1-2} .

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo de flúor.

El cicloalquilo C_{3-8} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

El Q^5 es preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilenoxi C_{1-2} .

El R^{36} es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} .

El $m4$ es preferentemente un número entero de 1 o 2.

Cuando R^3 es un grupo quinoxalinilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, el sustituyente opcionalmente poseído por el grupo quinoxalinilo es preferentemente un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} o arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, cada uno independientemente seleccionado entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{32} , $m4$ tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente). que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

En el presente documento, el grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} y más preferentemente un grupo alquilo C_{1-2} .

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-3} y más preferentemente un grupo alcoxi C_{1-2} .

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro y más preferentemente un átomo

de flúor.

El cicloalquilo C₃₋₈ es preferentemente un grupo ciclopropilo.

5 El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

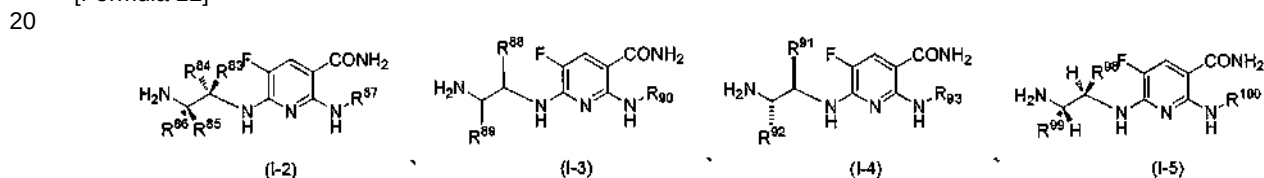
El Q⁵ es preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₃ y más preferentemente un grupo alquilenoxi C₁₋₂.

10 El R³⁶ es preferentemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂.

El m4 es preferentemente un número entero de 1 o 2.

15 El derivado de nicotinamida de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se representa preferiblemente mediante la siguiente fórmula (I-2), se representa más preferentemente por la siguiente fórmula (I-3), además se representa preferentemente por la siguiente fórmula (I-4), y aún más preferentemente se representa por la siguiente fórmula (I-5):

[Fórmula 12]



en donde

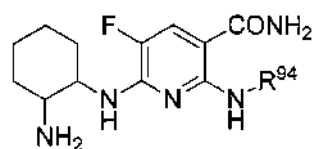
25 R⁸³ es el mismo sustituyente que R¹⁰, y el intervalo preferido de R⁸³ también es el mismo como el de R¹⁰,
 R⁸⁴ es el mismo sustituyente como R¹¹, y el intervalo preferido de R⁸⁴ también es el mismo como el de R¹¹,
 R⁸⁵ es el mismo sustituyente como R¹², y el intervalo preferido de R⁸⁵ también es el mismo como el de R¹²,
 30 R⁸⁶ es el mismo sustituyente como R¹³, y el intervalo preferido de R⁸⁶ también es el mismo como el de R¹³,
 R⁸⁸ es el mismo sustituyente como R³², y el intervalo preferido de R⁸⁸ también es el mismo como el de R³²,
 35 R⁸⁹ es el mismo sustituyente que R³³, y el intervalo preferido de R⁸⁹ también es el mismo como el de R³³,
 R⁹¹ es el mismo sustituyente como R⁹⁶, y el intervalo preferido de R⁹¹ también es el mismo como el de R⁹⁶,
 R⁹² es el mismo sustituyente como R⁹⁷, y el intervalo preferido de R⁹² también es el mismo como el de R⁹⁷,
 40 R⁹⁸ es el mismo sustituyente como R³⁴, y el intervalo preferido de R⁹⁸ también es el mismo como el de R³⁴,
 R⁹⁹ es el mismo sustituyente como R³⁵, y el intervalo preferido de R⁹⁹ también es el mismo como el de R³⁵,
 45 R⁸⁷ es el mismo sustituyente como R³, y el intervalo preferido de R⁸⁷ también es el mismo como el de R³,
 R⁹⁰ es el mismo sustituyente como R³, y el intervalo preferido de R⁹⁰ también es el mismo como el de R³,
 R⁹³ es el mismo sustituyente como R³, y el intervalo preferido de R⁹³ también es el mismo como el de R³, y
 50 R¹⁰⁰ es el mismo sustituyente como R³, y el intervalo preferido de R¹⁰⁰ también es el mismo como el de R³.

En las fórmulas anteriores, cada uno de R⁸⁷, R⁹⁰, R⁹³ y R¹⁰⁰ representan preferentemente un grupo indazolilo o un grupo piridilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente. Cuando uno de R⁸⁷, R⁹⁰, R⁹³ y R¹⁰⁰ es un grupo piridilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, es preferentemente el grupo piridilo representado por la fórmula (VIII-1) o (VIII-2) anteriormente descrita, y más preferentemente el grupo piridilo representado por la siguiente fórmula (VIII-1). Los intervalos preferidos de los grupos piridilo representados por las fórmulas (VIII-1) y (VIII-2) anteriormente descritas son los mismos que los descritos anteriormente. Cuando uno de R⁸⁷, R⁹⁰, R⁹³ y R¹⁰⁰ es un grupo indazolilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, es preferentemente el grupo indazolilo representado por una cualquiera de las fórmulas (IX-1) a (IX-6) anteriormente descritas, más preferentemente el grupo indazolilo representado por la fórmula (IX-1) o (IX-2), y además preferentemente el grupo indazolilo

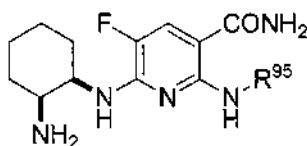
representado por la fórmula (IX-1). Los intervalos preferidos de los grupos indazolilo representados por las fórmulas (IX-1) a (IX-6) anteriormente descritas son los mismos que los descritos anteriormente.

El derivado de nicotinamida de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se representa preferiblemente mediante la siguiente fórmula (I-6), se representa más preferentemente por la siguiente fórmula (I-7), y además se representa preferentemente por la siguiente fórmula (I-8):

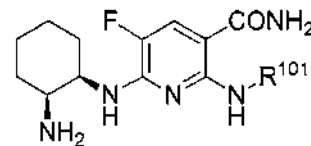
[Fórmula 13]



(I-6)



(I-7)



(I-8)

en donde

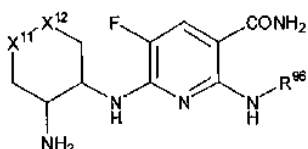
R^{94} es el mismo sustituyente como R^3 , y el intervalo preferido de R^{94} también es el mismo como el de R^3 ,

R^{95} es el mismo sustituyente como R^3 , y el intervalo preferido de R^{95} también es el mismo como el de R^3 , y

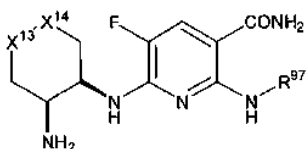
R^{101} es el mismo sustituyente como R^3 , y el intervalo preferido de R^{101} también es el mismo como el de R^3 .

En las fórmulas anteriores, cada uno de R^{94} , R^{95} y R^{101} es más preferentemente un grupo piridilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, además es preferentemente el grupo piridilo representado por la fórmula (VIII-1) o (VIII-2) anteriormente descrita, y aún más preferentemente el grupo piridilo representado por la siguiente fórmula (VIII-1). Los intervalos preferidos de los grupos piridilo representados por las fórmulas (VIII-1) y (VIII-2) anteriormente descritas son los mismos que los descritos anteriormente.

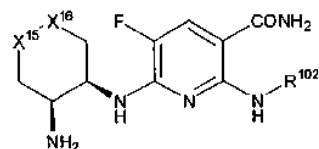
El derivado de nicotinamida de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se representa preferiblemente por la siguiente fórmula (I-9), se representa más preferentemente por la siguiente fórmula (I-10), y se representa además preferentemente por la siguiente fórmula (I-11):



(I-9)



(I-10)



(I-11)

en donde

R^{96} es el mismo sustituyente como R^3 , y el intervalo preferido de R^{96} también es el mismo como el de R^3 ,

R^{97} es el mismo sustituyente como R^3 , y el intervalo preferido de R^{97} también es el mismo como el de R^3 ,

R^{102} es el mismo sustituyente como R^3 , y el intervalo preferido de R^{102} también es el mismo como el de R^3 ,

X^{11} es el mismo sustituyente que X^9 , y el intervalo preferido de X^{11} también es el mismo como el de X^9 ,

X^{12} es el mismo sustituyente que X^{10} , y el intervalo preferido de X^{12} también es el mismo como el de X^{10} ,

X^{13} es el mismo sustituyente que X^9 , y el intervalo preferido de X^{13} también es el mismo como el de X^9 ,

X^{14} es el mismo sustituyente que X^{10} , y el intervalo preferido de X^{14} también es el mismo como el de X^{10} ,

X^{15} es el mismo sustituyente que X^9 , y el intervalo preferido de X^{15} también es el mismo como el de X^9 , y

X^{16} es el mismo sustituyente que X^{10} , y el intervalo preferido de X^{16} también es el mismo como el de X^{10} ,

Debe entenderse que, en las fórmulas anteriores, R⁹⁶, R⁹⁷ y R¹⁰² cada una representan, más preferentemente un grupo piridilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, además es preferentemente el grupo piridilo representado por la fórmula (VIII-1) o (VIII-2) anteriormente descrita, y aún más preferentemente el grupo piridilo representado por la siguiente fórmula (VIII-1). Los intervalos preferidos de los grupos piridilo representados por las fórmulas (VIII-1) y (VIII-2) son los mismos que los descritos anteriormente.

Los ejemplos preferidos del compuesto representado por la fórmula [1] de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

- 10 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(3-metilfenilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(4-(morfolin-4-il)fenilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 15 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(2,6-dimetoxipiridin-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(pirimidin-5-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1,5-naftiridin-3-ilamino)nicotinamida;
- 20 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1,6-naftiridin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1,6-naftiridin-8-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(8-nitroquinolin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrólo [2,3-c]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 25 2-(8-acetilaminoquinolin-3-ilamino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-(anilino-carbonil)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
metil-5-(3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-ilamino)nicotinato;
- 30 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(6-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-metilpiridin-4-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 35 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-([1,3]tiazol[4,5-b]piridin-6-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-pirrólo [2,3-b]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(1-ciclopropil-1H-pirrólo [2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
- 40 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-ilamino)-nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-(2-tienil)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(5-ciclopropilpiridin-3-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
- 45 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-(2-furil)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(8-aminoquinolin-3-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 50 2-(8-(aminocarbonil)aminoquinolin-3-ilamino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(piridin-4-ilamino)nicotinamida;
6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
- 55 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-ilamino)nicotinamida;
6-(2-aminoetilamino)-2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
- 60 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(6-metoxiquinolin-3-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida;
- 65 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinoxalin-6-ilamino)nicotinamida;
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida;

6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolin-4-ilamino)nicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-benzoimidazol-6-ilamino)nicotinamida;
 5 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinazolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinazolin-7-ilamino)nicotinamida
 cis-6-(2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-metilquinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-7-ilamino)nicotinamida;
 10 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-metilquinoxalin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinamida;
 15 6-(2-aminoetilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(3-clorofenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 20 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolin-4-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1,8-naftiridin-3-ilamino)nicotinamida;
 5-fluoro-6-(2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-((1R)-2-amino-2-oxo-1-feniletilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2R)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 25 6-((2R)-1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2S)-2-aminobutilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2S)-2-amino-3-metilbutilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida
 6-((2S)-2-amino-2-feniletilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2R)-2-amino-3-metoxipropilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 30 6-((2S)-2-aminopropilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2S)-2-amino-4-metilpentilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(3-aminopropilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 35 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-bromo-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-(3-metoxifenilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida; y
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-bromo-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida.

El compuesto representado por la fórmula [1] de la presente invención es preferentemente un compuesto que tiene una actividad inhibidora de Syk de CI₅₀, que es 50 nM o menos y que también tiene CI₅₀ en un ensayo de generación de TNFα, que es 130 nM o menos. Los ejemplos más específicos de dicho compuesto incluyen compuestos en los que, en la Tabla 21, que muestra los resultados de una prueba realizada según un método de prueba descrito en un "ensayo de enzima Syk" en el Ejemplo de Prueba 1 a continuación, la actividad inhibitoria de Syk CI₅₀ es 50 nM o menos (es decir, los estándares de evaluación son A y B), y en la tabla 22 que muestra los resultados de una prueba realizada de acuerdo con un método de prueba descrito en un ensayo de generación de TNFα en el Ejemplo de Prueba 2 a continuación, la CI₅₀ es 130 nM o menos (es decir, los estándares de evaluación son A y B).

Los ejemplos preferidos del compuesto representado por la fórmula [1] de la presente invención incluyen los siguientes compuestos.

Ejemplo 4-17: 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(6-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
 55 Ejemplo 4-228: 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-ciano-6-morfolinpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 Ejemplo 6-49: 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
 Ejemplo 6-117:
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 Ejemplo 6-157:
 60 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 Ejemplo 6-165:
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 Ejemplo 6-168:
 2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
 65 Ejemplo 6-177:
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

Ejemplo 6-211:

6-(((2S,3R)-2-aminopentano3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

Ejemplo 6-249:

6-(((2S,3R)-2-aminohexano3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida;

5 Ejemplo 6-257:

6-(((2S,3R)-2-aminopentano3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluorofenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida;

Ejemplo 6-263:

6-(((2S,3R)-2-aminopentano3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metoxiisoquinolin-6-il)amino)nicotinamida;

Ejemplo 6-268:

10 6-(((2S,3R)-2-aminopentano3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;

Ejemplo 6-296:

6-(((2S,3R)-2-aminohexano3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

Ejemplo 6-301:

6-(((2S,3R)-2-aminohexano3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoropiridin-3-il)amino)nicotinamida;

15 Ejemplo 6-311:

6-(((2S,3R)-2-aminohexano3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-propoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida;

Ejemplo 6-322:

(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

Ejemplo 6-342:

20 6-(((2R,3 S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

Ejemplo 6-368:

6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;

Ejemplo 6-375:

6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;

25 Ejemplo 6-377:

6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;

Ejemplo 6-383:

6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexano3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;

Ejemplo 6-384:

30 6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexano3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

Ejemplo 6-395:

6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida;

Ejemplo 6-433:

6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((2-etoxi-3-fluoropiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

35 Ejemplo 6-435:

6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida;

Ejemplo 6-468:

6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida; y

Ejemplo 8-1: 6-(2-aminoetilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida.

40

La composición farmacéutica de la presente invención se caracteriza por que comprende el derivado de nicotinamida descrito anteriormente de la presente invención o una sal del mismo. La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar preferiblemente como una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad relacionada con Syk.

45

Un ejemplo de la enfermedad relacionada con Syk es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en reumatismo y púrpura trombocitopénica idiopática. La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar preferiblemente como una composición farmacéutica para el tratamiento de estas enfermedades.

50

Cuando los isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, etc.) están presentes en el compuesto representado por la fórmula [1] o una sal del mismo, la presente invención incluye estos isómeros. Además, la presente invención también incluye solvatos, hidratos y diversas formas de cristales.

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

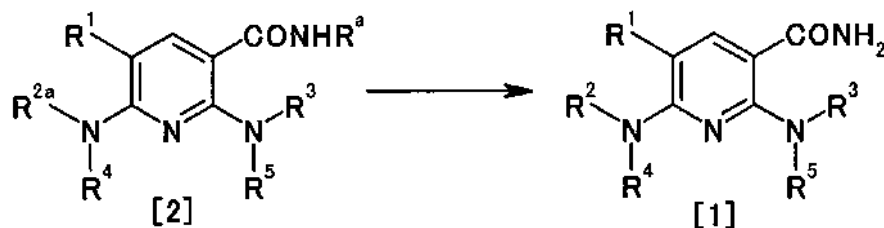
55

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

[Método de producción 1]

60

[Fórmula 15]



5 en donde R^{2a} representa un grupo alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, ar-alquilo C₁₋₆ o heterocíclico, que tiene al menos un grupo amino protegido mediante un grupo amino protector; R^a representa un grupo amino protector; y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

10 El compuesto de la fórmula [1] puede producirse desprotegiendo el compuesto de la fórmula [2] en presencia de un ácido. Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, págs. 696 a 926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

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

20 El ácido puede usarse en una concentración molar 1 vez o más veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [2]. Además, el ácido puede usarse como un disolvente.

Esta reacción puede realizarse en coexistencia de un disolvente, según sea necesario. El disolvente usado no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos de tal disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

25 Es preferible usar un ácido o una solución acuosa de un ácido como disolvente.

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.

30 [Método de producción 2]

[Fórmula 16]



35

en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

40 El compuesto de la fórmula [1] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [3] reaccione con amoníaco o sales de amonio en presencia de un agente de condensación y en presencia de una base.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos de tal disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

45

Los disolventes preferidos son amidas.

Los ejemplos del agente de condensación usado en esta reacción incluyen: carbodiimidas, tales como N,N'-

diciclohexilcarbodiimida y N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; carbonilos, tal como carbonildiimidazol; azidas ácidas, tal como difenilfosforil azida; cianuros, ácidos, tal como dietilfosforil cianuro; 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina; hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio; y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

Los 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, diisopropiletilamina y piridina.

Los ejemplos de las sales de amonio incluyen cloruro de amonio, bromuro de amonio y acetato de amonio.

Puede usarse amoniaco o sales de amonio en una concentración molar de 1 a 100 veces, y preferentemente de 1 a 10 veces, en comparación con la del compuesto de fórmula [3].

El agente de condensación y la base se pueden usar en una concentración molar 1 vez o más, y preferiblemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [3].

Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un promotor de reacción.

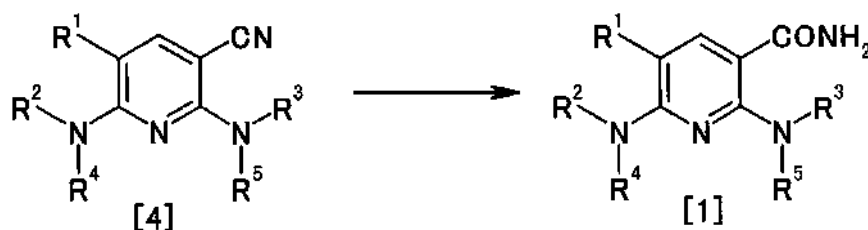
Los ejemplos de tal promotor de reacción incluyen 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida.

El promotor de la reacción puede usarse en una concentración molar 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con la del compuesto de la fórmula [3].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -20 °C a 150 °C, y preferentemente de 0 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

[Método de producción 3]

[Fórmula 17]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

El compuesto de fórmula [1] puede producirse hidrolizando el compuesto de fórmula [4] en presencia de una base y en presencia de una solución de peróxido de hidrógeno.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos de tal disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos son alcoholes y agua.

Los 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, diisopropiletilamina y piridina.

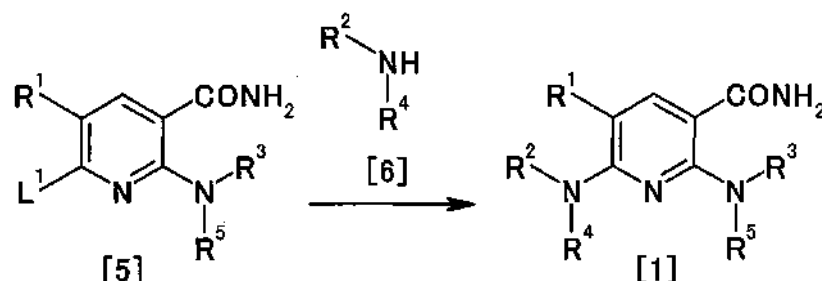
La base puede usarse en una concentración molar 1 vez o más veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [4].

El peróxido de hidrógeno puede usarse en una concentración molar 1 vez o más veces, y preferentemente de 1 a 10 veces, en comparación con el del compuesto de la 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.

[Método de producción 4]

[Fórmula 18]



en donde L^1 representa un grupo benzotriazol-1-iloxi o un grupo succinimido-1-iloxi; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

El compuesto de la fórmula [1] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [5] reaccione con el compuesto de la fórmula [6] en presencia de una base.

Por ejemplo, se conoce el triptófano como un compuesto de la fórmula [6].

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Se prefiere la N-metilmorfolina.

Los 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 de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [5].

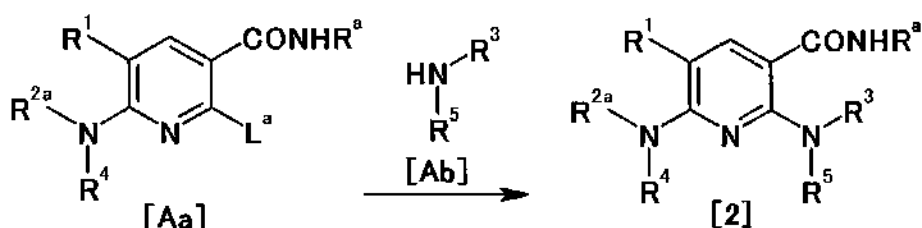
El compuesto de la fórmula [6] puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 2 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [5].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

A continuación, se describirá un método para producir los compuestos representados por las fórmulas [2], [3], [4] y [5], que se usan como materias primas en la producción del compuesto de la presente invención.

[Método de producción A1]

[Fórmula 19]



en donde L^a representa un grupo saliente; y R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 y R^a tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

El compuesto de la fórmula [2] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [Aa] reaccione con el compuesto de la fórmula [Ab] en presencia o ausencia de una base, en presencia de un catalizador de paladio, y en

presencia o ausencia de un ligando.

El compuesto de la fórmula [Aa] puede producirse, por ejemplo, mediante un Método de producción A2 como se describe a continuación.

5

Por ejemplo, se conoce 6-aminoquinolina como un compuesto de la fórmula [Ab].

10

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos son éteres.

15

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 orgánicas, tales como piridina, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina y diisopropilamina.

20

La base puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [Aa].

25

Los ejemplos del catalizador de paladio usado en esta reacción incluyen: paladio metálico, tal como paladio carbono y negro de paladio; sales de paladio inorgánicas, tal como cloruro de paladio; sales de paladio orgánicas, tal 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(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); y complejos de paladio orgánicos unidos a polímeros, tales como bis(acetato)trifenilfosfinapaladio soportado en polímero (II) y di(acetato)diciclohexilfenilfosfinapaladio (II) soportado en polímero. Estos compuestos pueden usarse combinados.

30

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, en comparación con la del compuesto de la fórmula [Aa].

35

Los ejemplos del ligando usado en esta reacción como se desea incluyen: trialquilfosfinas, tales como trimetilfosfina y tri-*tert*-butilfosfina; tricicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina; triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina y tritolilfosfina; trialquilfosfitos, tales como trimetilfosfito, trietilfosfito y triisopropilfosfito; tricicloalquilfosfitos, tales como triciclohexilfosfito; triarilfosfitos, tales como trifenilfosfito; sales de imidazolio, tal 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(difenilfosfina)-9,9-dimetil-xanteno, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfina)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo. Estos compuestos pueden usarse combinados.

40

El ligando puede usarse en una concentración molar de 0,00001 a 1 vez, y preferentemente de 0,001 a 0,5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [Aa].

45

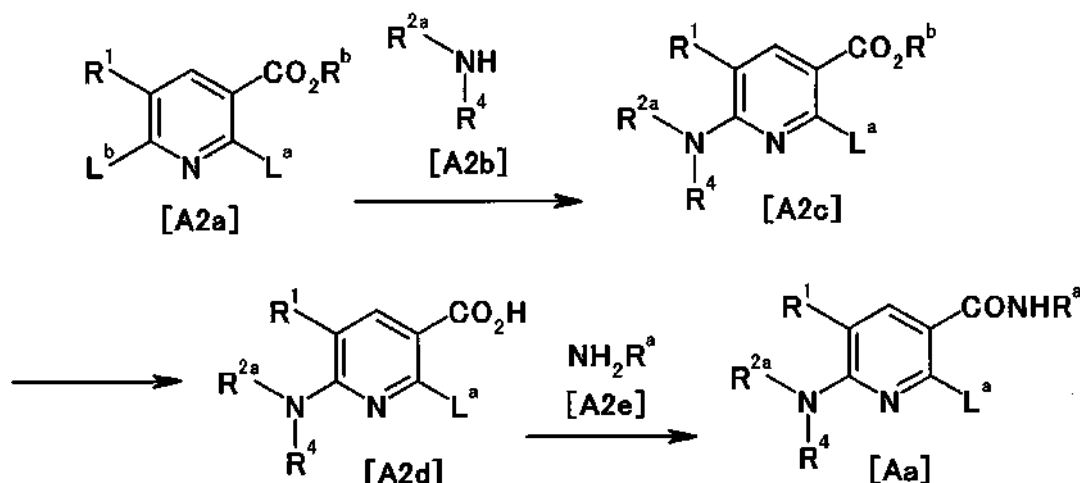
El compuesto de la fórmula [Ab] puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 2 veces, en comparación con la del compuesto de la fórmula [Aa].

50

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 A2]

[Fórmula 20]



5

en donde R^b representa un grupo carboxilo protector; L^b representa un grupo saliente; y R^1 , R^{2a} , R^4 , R^a y L^a tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

10 (A2-1)

El compuesto de la fórmula [A2c] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [A2a] reaccione con el compuesto de la fórmula [A2b] en presencia de una base.

15 Por ejemplo, se conoce 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo como un compuesto de la fórmula [A2a].

Por ejemplo, se conocen (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo y (2-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo como compuestos de la fórmula [A2b].

20 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

25 Los disolventes preferidos son amidas y éteres.

Los 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.

30 La base puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [A2a].

35 El compuesto de la fórmula [A2b] puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 2 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [A2a].

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.

40 El compuesto de la fórmula [A2c] también puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [A2a] reaccione con etilendiamina, ciclohexanodiamina o similar en presencia de una base de acuerdo con el método de producción descrito anteriormente, y después proteger un grupo amino.

45 La protección de un grupo amino puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, págs. 696 a 926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

(A2-2)

El compuesto de la fórmula [A2d] puede producirse hidrolizando el compuesto de la fórmula [A2c] en presencia de un ácido o una base.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos son alcoholes y agua.

Los ejemplos del ácido usado en esta reacción incluyen ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico.

El ácido puede usarse en una concentración molar de 1 a 1000 veces, y preferentemente de 1 a 100 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [A2c].

Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico e hidruro potásico.

La base puede usarse en una concentración molar de 1 a 1000 veces, y preferentemente de 1 a 10 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [A2c].

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.

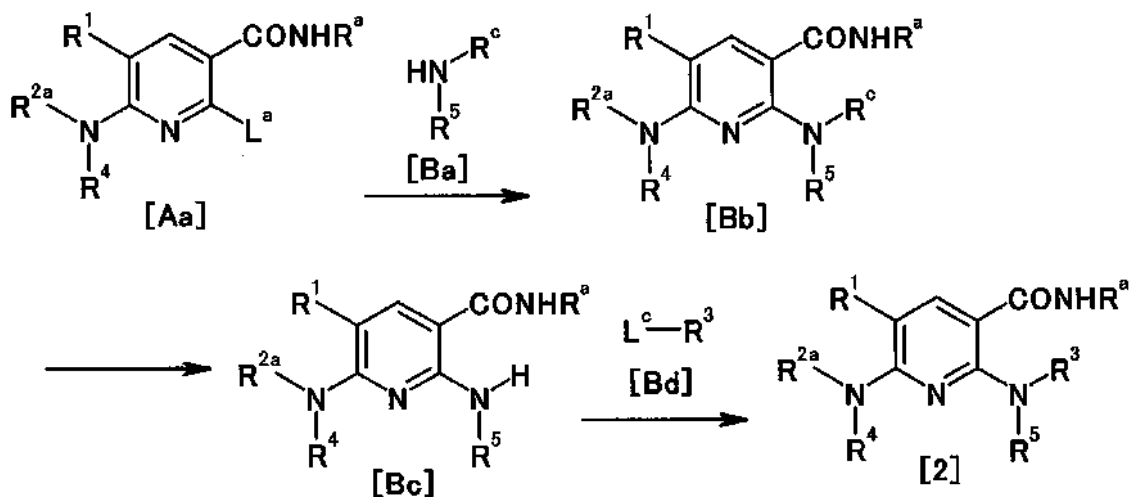
(A2-3)

El compuesto de la fórmula [Aa] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [A2d] reaccione con el compuesto de la fórmula [A2d] de acuerdo con el Método de producción 2.

Por ejemplo, se conoce 2-fenil-2-propanamina como un compuesto de la fórmula [A2e].

[Método de producción B1]

[Fórmula 21]



en donde R^c representa un grupo amino protector; L^c representa un grupo saliente; y R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 , R^a y L^a tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(B1-1)

El compuesto de la fórmula [Bb] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [Aa] reaccione con el

compuesto de la fórmula [Ba] de acuerdo con el Método de producción A1.

Por ejemplo, se conoce bencilamina como un compuesto de la fórmula [Ba].

5 (B1-2)

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

10

Cuando R^c es, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo o un grupo 2,4-dimetoxibencilo, el compuesto de la fórmula [Bc] puede producirse reduciendo el compuesto de la fórmula [Bb] en presencia de un catalizador metálico.

15 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

20 Los disolventes preferidos son alcoholes y éteres.

Los ejemplos del catalizador metálico usado en esta reacción incluyen: paladio metálico, tal como paladio carbono y negro de paladio; sales de paladio, tales como óxido de paladio e hidróxido de paladio; metales de níquel, tales como níquel Raney; y sales de platino, tales como óxido de platino.

25

El catalizador metálico puede usarse en una cantidad de 0,001 a 5 veces (p/p), y preferentemente de 0,01 a 1 vez (p/p), en comparación con la cantidad del compuesto de fórmula [Bb].

30 Los ejemplos del agente reductor incluyen: hidrógeno; ácido fórmico; formiatos, tales como formiato sódico, formiato amónico y formiato de trietil amonio; y ciclohexeno y ciclohexadieno.

El agente reductor puede usarse en una concentración molar de 2 a 100 veces, y preferentemente de 2 a 10 veces, en comparación con la del compuesto de fórmula [Bb].

35 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.

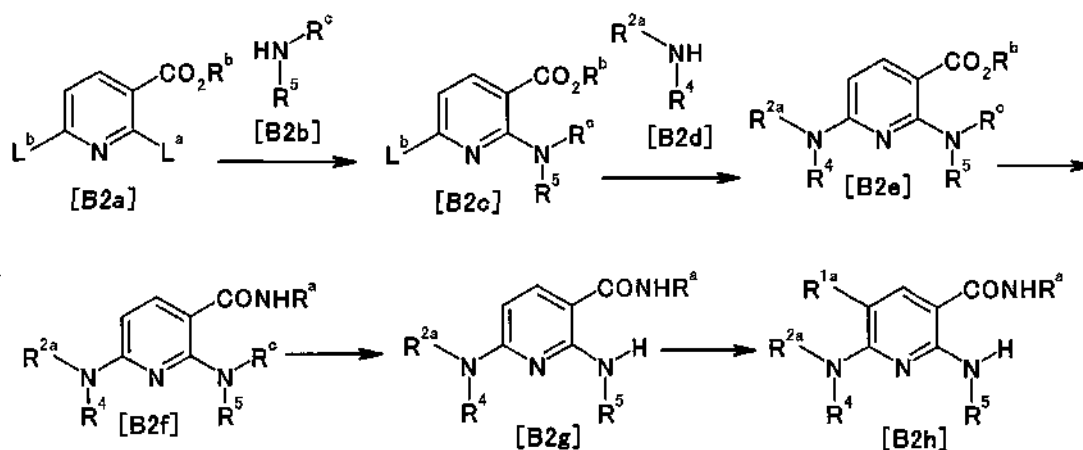
(B1-3)

40 El compuesto de la fórmula [2] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [Bc] reaccione con el compuesto de la fórmula [Bd] de acuerdo con el Método de producción A1.

Por ejemplo, se conoce 2-metil-5-cloropiridina como un compuesto de la fórmula [Bd].

45 [Método de producción B2]

[Fórmula 22]



50

en donde R^{1a} representa un átomo de cloro o un átomo de bromo; y R^{2a}, R⁴, R⁵, R^a, R^b, R^c, L^a y L^b tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(B2-1)

5 El compuesto de la fórmula [B2c] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [B2a] reaccione con el compuesto de la fórmula [B2b] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

Por ejemplo, se conoce 2,6-dicloronicotinato de etilo como un compuesto de la fórmula [B2a].

10 Por ejemplo, se conoce bencilamina como un compuesto de la fórmula [B2b].

(B2-2)

15 El compuesto de la fórmula [B2e] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [B2c] reaccione con el compuesto de la fórmula [B2d] en presencia de una base.

Por ejemplo, se conocen (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo y (2-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo como compuestos de la fórmula [B2d].

20 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Se prefiere la N-metilmorfolina.

25 Los 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 de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [B2c].

30 El compuesto de la fórmula [B2d] puede usarse en una concentración molar de 1 a 50 veces, y preferentemente de 1 a 2 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [B2c].

35 Esta reacción puede llevarse a cabo preferentemente a una temperatura de 100 °C a 200 °C durante 1 minuto a 48 horas.

El compuesto de la fórmula [B2e] también puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [B2c] reaccione con etilendiamina, ciclohexanodiamina o similar en presencia de una base de acuerdo con el método de producción descrito anteriormente, y después proteger un grupo amino.

40 La protección de un grupo amino puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a edición, págs. 696 a 926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

(B2-3)

45 El compuesto de la fórmula [B2f] puede producirse a partir del compuesto de la fórmula [B2e] de acuerdo con los Métodos de producción A2-2 y A2-3.

(B2-4)

50 El compuesto de la fórmula [B2 g] puede producirse desprotegiendo el compuesto de la fórmula [B2f] de acuerdo con el Método de producción B1-2.

(B2-5)

55 El compuesto de la fórmula [B2h] puede producirse mediante la halogenación del compuesto de la fórmula [B2 g] en presencia de un agente de halogenación.

60 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos son amidas.

65 Los ejemplos del agente de halogenación usado en esta reacción incluyen: halógenos, tal como cloro y bromo;

imidaz, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-cloroftalimida y N-bromoftalimida; hidantoinas, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína; y cloruro de sulfurilo.

Los agentes de halogenación preferidos incluyen imidas,

El agente de halogenación puede usarse en una concentración molar 1 vez o más veces, y preferentemente de 1 a 3 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [B2 g].

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un generador radical.

El generador radical no está particularmente limitado, siempre que sea un generador radical comúnmente usado. Los ejemplos de tal generador radical incluyen: peróxidos de dialquilo tal como peróxido de di-*terc*-butilo, peróxido de di-*terc*-amilo, y peróxido de di(2-metil-2-pentilo); peróxidos de diacilo, tal como peróxido de dibenzoilo, peróxido de dicumilo y peróxido de diftaloilo; hidroperóxidos de alquilo, tales como hidroperóxido de *terc*-butilo e hidroperóxido de cumilo; ácidos percarboxílico, tales como ácido perbenzoico, ácido monoperoxiftálico, ácido perfórmico y ácido peracético; compuestos peroxo de ácidos inorgánicos, tales como ácido persulfúrico; y compuestos azo orgánicos, tales como 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo), 2,2'-azobisisovaleronitrilo, 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano) y 2,2'-azobisisobutirato de dimetilo.

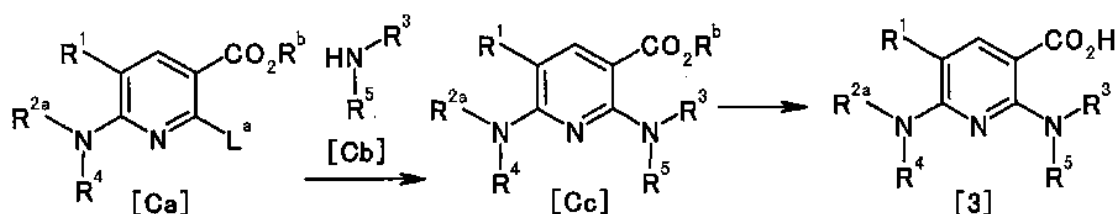
Los generadores radicales preferidos incluyen compuestos azo orgánicos. Entre tales compuestos azo orgánicos, se prefieren 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) y 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo).

La cantidad del generador radical usada no está particularmente limitada. El generador radical se usa en una concentración molar de 0,01 veces o más, y preferentemente 0,05 a 1 vez, en comparación con el del compuesto de la fórmula [B2 g].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C a 200 °C, y preferentemente de 20 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

[Método de producción C1]

[Fórmula 23]



en donde R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 , R^b y L^a tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(C1-1)

El compuesto de la fórmula [Cc] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [Ca] reaccione con el compuesto de la fórmula [Cb] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

El compuesto de la fórmula [Ca] puede producirse por un Método de producción C4 como se describe más adelante.

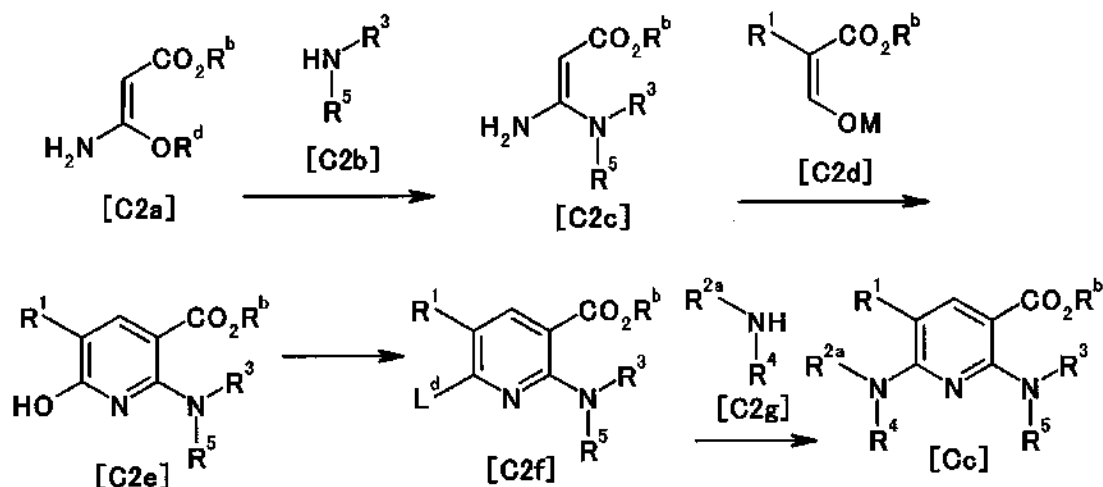
Por ejemplo, se conoce 6-aminoquinolina como un compuesto de la fórmula [Cb].

(C1-2)

El compuesto de la fórmula [3] puede producirse hidrolizando el compuesto de la fórmula [Cc] en presencia de un ácido o de una base de acuerdo con el Método de producción A2-2.

[Método de producción C2]

[Fórmula 24]



en donde R^d representa un grupo alquilo C₁₋₆; L^d representa un átomo de cloro o un átomo de bromo; M representa un átomo de potasio o un átomo de sodio; y R¹, R^{2a}, R³, R⁴, R⁵ y R^b tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

[C2-1]

El compuesto de la fórmula [C2c] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [C2a] reaccione con el compuesto de la fórmula [C2b].

Por ejemplo, se conoce 3-amino-3-etoxiacrilato de metilo como un compuesto de la fórmula [C2a].

Por ejemplo, se conoce 6-aminoquinolina como un compuesto de la fórmula [C2b].

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos son amidas.

El compuesto de la fórmula [C2b] puede usarse en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 2 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [C2a].

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.

(C2-2)

El compuesto de la fórmula [C2e] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [C2c] reaccione con el compuesto de la fórmula [C2d].

Por ejemplo, se conoce una sal potásica de 2-fluoro-3-hidroxiacrilato de metilo como un compuesto de la fórmula [C2d].

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos son alcoholes.

El compuesto de la fórmula [C2d] puede usarse en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 2 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [C2c].

Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente de 40 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(C2-3)

El compuesto de la fórmula [C2f] puede producirse mediante la halogenación del compuesto de la fórmula [C2e] en presencia de una fosfina y en presencia de un agente de halogenación.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos don éteres.

Los ejemplos de la fosfina usada en esta reacción incluyen: trialquilfosfinas, tales como trimetilfosfina y tri-*tert*-butilfosfina; tricicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina; y triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina y tritolilfosfina.

Las fosfinas preferidas incluyen triarilfosfinas. Entre otras, la trifenilfosfina es la más preferida.

La fosfina se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 3 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [C2e].

Los ejemplos del agente de halogenación usado en esta reacción incluyen: halógenos, tal como cloro y bromo; imidas, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-cloroftalimida y N-bromoftalimida; hidantoinas, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína; y cloruro de sulfurilo.

Los agentes de halogenación preferidos incluyen imidas, Entre tales imidas, la N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida son las más preferidas.

El agente de halogenación puede usarse en una concentración molar 1 vez o más veces, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [C2e].

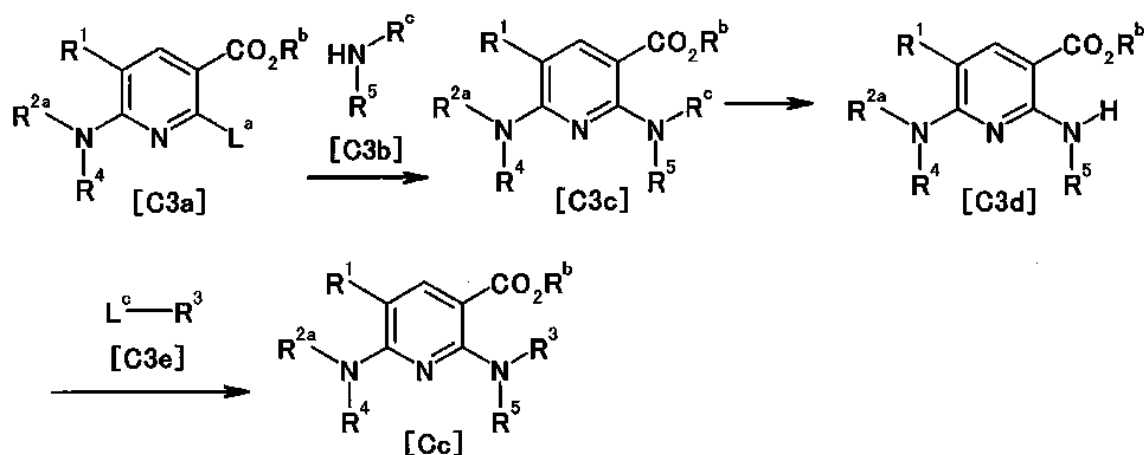
Esta reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente, y preferentemente de 60 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(C2-4)

El compuesto de la fórmula [Cc] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [C2f] reaccione con el compuesto de la fórmula [C2 g] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

[Método de producción C3]

[Fórmula 25]



en donde R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 , R^b , R^c , L^a y L^c tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(C3-1)

El compuesto de la fórmula [C3c] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [C3a] reaccione con el compuesto de la fórmula [C3b] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

El compuesto de la fórmula [C3a] puede producirse por un Método de producción C4 como se describe más adelante.

Por ejemplo, se conoce bencilamina como un compuesto de la fórmula [C3b].

(C3-2)

El compuesto de la fórmula [C3d] puede producirse desprotegiendo el compuesto de la fórmula [C3c] de acuerdo con el Método de producción B1-2.

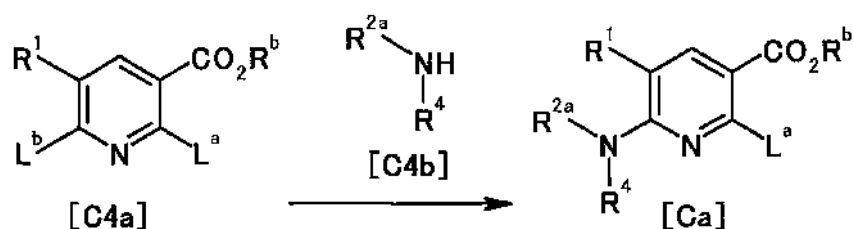
(C3-3)

El compuesto de la fórmula [Cc] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [C3d] reaccione con el compuesto de la fórmula [C3e] de acuerdo con el Método de producción A1.

Por ejemplo, se conoce 2-metil-5-cloropiridina como un compuesto de la fórmula [C3e].

[Método de producción C4]

[Fórmula 26]



en donde R^1 , R^{2a} , R^4 , R^b , L^a y L^b tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

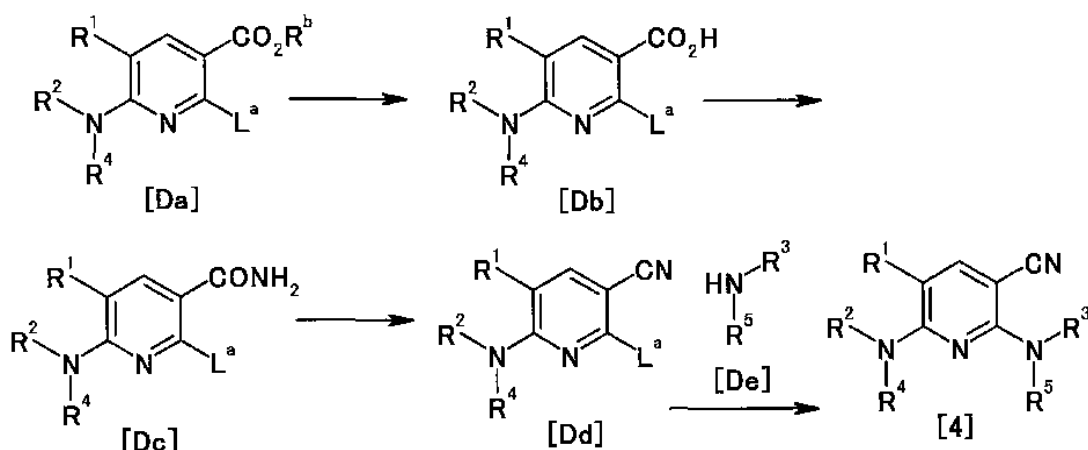
El compuesto de la fórmula [Ca] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [C4a] reaccione con el compuesto de la fórmula [C4b] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

Por ejemplo, se conoce 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo como un compuesto de la fórmula [C4a].

Por ejemplo, se conocen (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo y (2-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo como compuestos de la fórmula [C4b].

[Método de producción D1]

[Fórmula 27]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^b y L^a tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

5 (D1-1)

El compuesto de la fórmula [Db] puede producirse hidrolizando el compuesto de la fórmula [Da] en presencia de un ácido o de una base de acuerdo con el Método de producción A2-2.

10 El compuesto de la fórmula [Da] puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el Método de producción C4.

(D1-2)

15 El compuesto de la fórmula [Dc] puede producirse a partir del compuesto de la fórmula [Db] de acuerdo con el Método de producción 2.

(D1-3)

20 El compuesto de la fórmula [Dd] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [Dc] reaccione con un agente de deshidratación en presencia de una base.

25 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos son hidrocarburos halogenados.

30 Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butóxido potásico y *tert*-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, diisopropiletilamina y piridina.

35 Los ejemplos del agente de deshidratación usado en esta reacción incluyen: anhídridos de ácido, tales como acetilformilóxido, anhídrido acético, tricloroanhídrido acético y anhídrido trifluoroacético; anhídridos de ácido mezclados de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético con monoalquil ésteres de ácido carbónico, tales como clorocarbonato de etilo y clorocarbonato de isobutilo; anhídridos de ácido mezclados de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético con ácidos orgánicos, tales como ácido pivalico; cloruro de ácidos, tales como cloruro de acetilo, cloruro de tricloroacetilo y cloruro de trifluoroacetilo; y bromuros de ácido, tales como bromuro de acetilo.

40 La base y el agente deshidratación puede usarse en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [Dc].

45 Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -20 °C a 100 °C, y preferentemente de 0 °C a 50 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

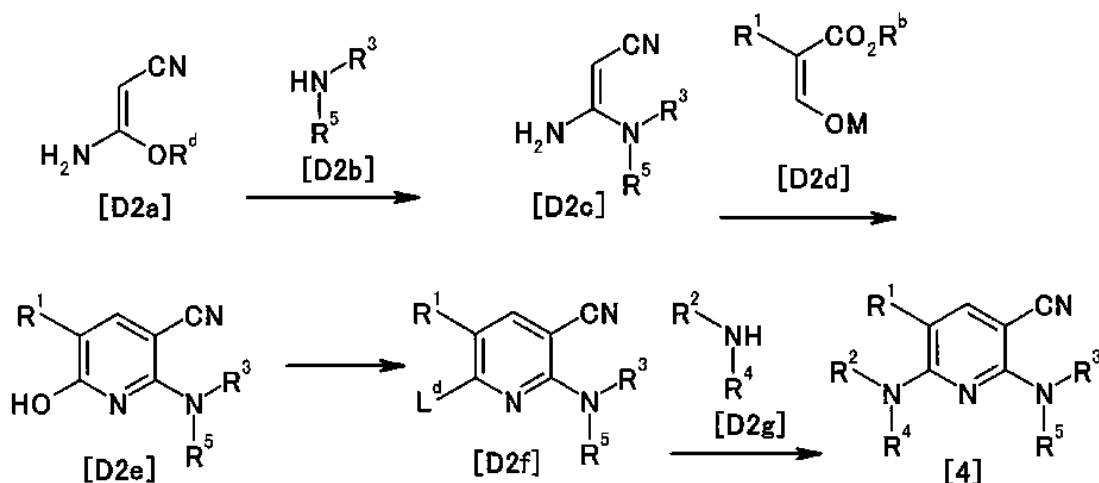
(D1-4)

50 El compuesto de la fórmula [4] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [Dd] reaccione con el

compuesto de la fórmula [De] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

[Método de producción D2]

5 [Fórmula 28]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^b , R^d , M y L^d tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(D2-1)

El compuesto de la fórmula [D2c] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [D2a] reaccione con el compuesto de la fórmula [D2b] de acuerdo con el Método de producción C2-1.

Por ejemplo, se conoce 2-ciano-acetimidato de metilo como un compuesto de la fórmula [D2a].

Por ejemplo, se conoce 6-aminoquinolina como un compuesto de la fórmula [D2b].

[D2-2]

El compuesto de la fórmula [D2e] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [D2c] reaccione con el compuesto de la fórmula [D2d] de acuerdo con el Método de producción C2-2.

Por ejemplo, se conoce una sal potásica de 2-fluoro-3-hidroxiacrilato de metilo como un compuesto de la fórmula [D2d].

(D2-3)

El compuesto de la fórmula [D2f] puede producirse halogenando el compuesto de la fórmula [D2e] de acuerdo con el Método de producción C2-3.

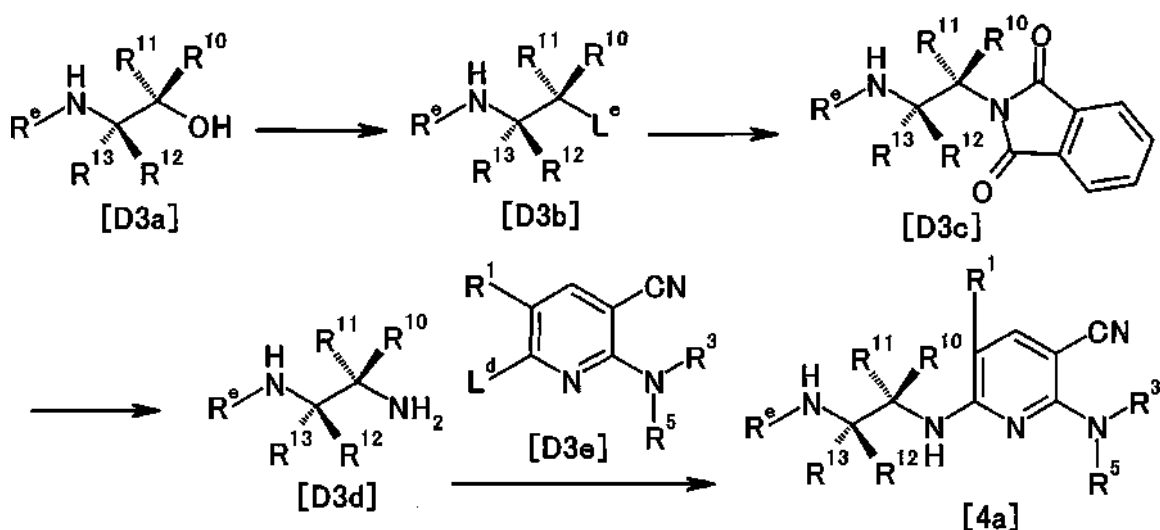
(D2-4)

El compuesto de la fórmula [4] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [D2f] reaccione con el compuesto de la fórmula [D2 g] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

Por ejemplo, se conocen la etilendiamina y la ciclohexanodiamina como compuestos de la fórmula [D2 g].

[Método de producción D3]

[Fórmula 29]



en donde R^e representa un grupo amino protector; L^e representa un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ o un grupo arilsulfoniloxi; y R¹, R³, R⁵, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y L^d tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(D3-1)

El compuesto de la fórmula [D3b] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [D3a] para reaccionar con cloruro de sulfonilo.

Por ejemplo, se conoce (1-hidroxipropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo como un compuesto de la fórmula [D3a].

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos son éteres.

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

Los cloruros 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, en comparación con el del compuesto de la fórmula [D3a].

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 orgánicas, tales como piridina, 4-(dimetilamino)piridina, trietilamina y diisopropiletilamina.

La base se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 3 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [D3a].

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.

(D3-2)

El compuesto de la fórmula [D3c] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [D3b] reaccione con un compuesto de ftalimida.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que no afecte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, glicoles, éteres, cetonas, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, hidrocarburos aromáticos y agua. Estos disolventes pueden usarse combinados.

Los disolventes preferidos son amidas.

Los ejemplos del compuesto de ftalimida usados en esta reacción incluyen ftalimida sódica y ftalimida potásica.

- 5 El compuesto de ftalimida también puede producirse en un sistema de reacción, usando una ftalimida como un material de partida.

Un compuesto de ftalimida preferido es la ftalimida potásica.

- 10 El compuesto de ftalimida se usa en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 3 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [D3b].

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.

15 (D3-3)

- El compuesto de la fórmula [D3d] puede producirse desprotegiendo el compuesto de la fórmula [D3c]. Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, págs. 696 a 926, 2007, John Wiley & Sons, INC.

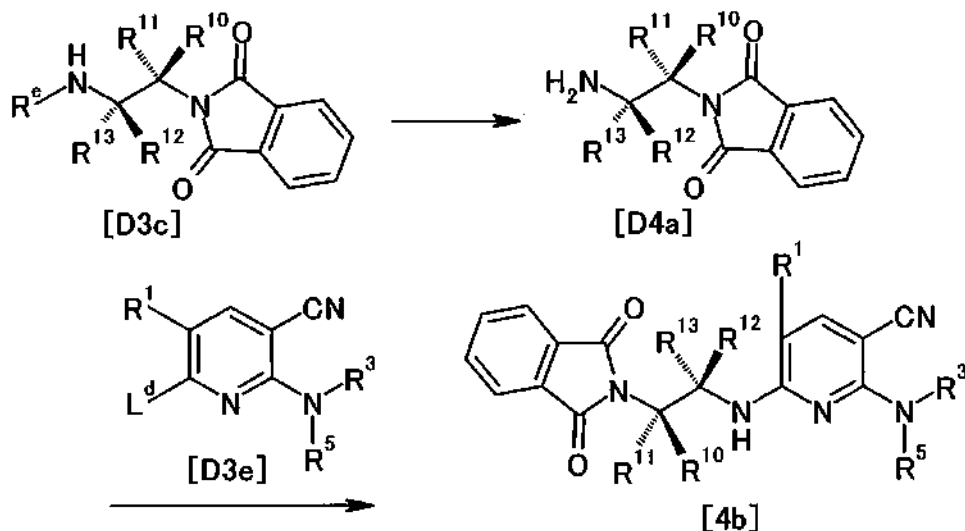
En la presente reacción, la desprotección se lleva a cabo preferentemente usando hidrazina.

25 (D3-4)

El compuesto de la fórmula [4a] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [D3d] reaccione con el compuesto de la fórmula [D3e] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

[Método de producción D4]

30 [Fórmula 30]



- 35 en donde R¹, R³, R⁵, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^e y L^d tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(D4-1)

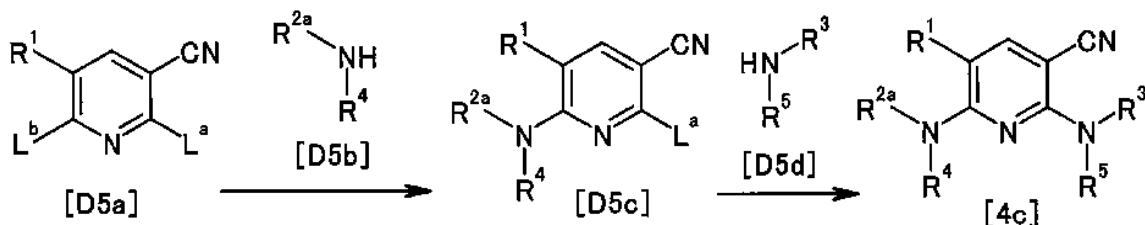
- 40 El compuesto de la fórmula [D4a] puede producirse desprotegiendo el compuesto de la fórmula [D3c] de acuerdo con el Método de producción B1-2.

(D4-2)

- 45 El compuesto de la fórmula [4b] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [D4a] reaccione con el compuesto de la fórmula [D3e] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

[Método de producción D5]

[Fórmula 31]



en donde R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 , L^a y L^b tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(D5-1)

El compuesto de la fórmula [D5c] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [D5a] reaccione con el compuesto de la fórmula [D5b] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

Por ejemplo, se conoce 2,6-dicloro-3-ciano-5-fluoropiridina como un compuesto de la fórmula [D5a].

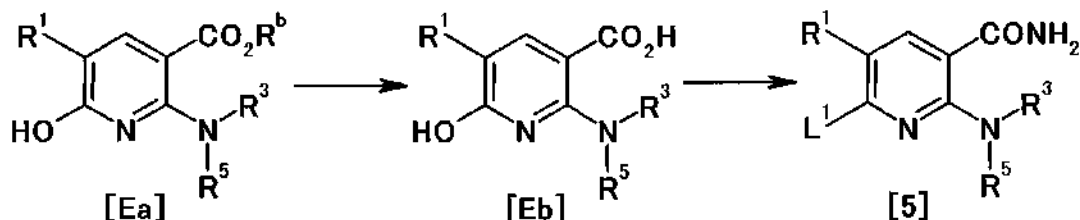
Por ejemplo, se conoce ((1R,2S)-1-ciclopropil-1-hidroxipropan-2-il)carbamato de la fórmula como un compuesto de la fórmula [D5b].

(D5-2)

El compuesto de la fórmula [4c] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [D5c] reaccione con el compuesto de la fórmula [D5d] de acuerdo con el Método de producción A2-1.

[Método de producción E]

[Fórmula 32]



en donde R^1 , R^3 , R^5 , R^b y L^1 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

(E-1)

El compuesto de la fórmula [Ea] puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el Método de producción C2-2.

(E-2)

El compuesto de la fórmula [Eb] puede producirse hidrolizando el compuesto de la fórmula [Ea] en presencia de un ácido o de una base de acuerdo con el Método de producción A2-2.

(E-3)

El compuesto de la fórmula [5] puede producirse permitiendo que el compuesto de la fórmula [Eb] reaccione con amoníaco o sales de amonio en presencia de un promotor de reacción y en presencia de un agente de condensación.

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

combinados.

Los disolventes preferidos son amidas.

5 Los ejemplos del agente de condensación usado en esta reacción incluyen: carbodiimidas, tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida y N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; carbonilos, tal como carbonildiimidazol; azidas ácidas, tal como difenilfosforil azida; cianuros, ácidos, tal como dietilfosforil cianuro; 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina; hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio; y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

10 Los 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, diisopropiletilamina y piridina.

15 Los ejemplos de las sales de amonio incluyen cloruro de amonio, bromuro de amonio y acetato de amonio.

El amoníaco o las sales de amoníaco o amonio pueden usarse en una concentración molar de 1 a 100 veces, y preferentemente de 1 a 10 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [Eb].

20 Los ejemplos del promotor de reacción usado en esta reacción incluyen 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida.

El agente de condensación, la base y el promotor de reacción puede usarse cada uno en una concentración molar de 1 vez o más, y preferentemente de 1 a 5 veces, en comparación con el del compuesto de la fórmula [Eb].

25 Esta reacción puede realizarse a una temperatura de -20 °C a 150 °C, y preferentemente de 0 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

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

35 Cuando los grupos amino, hidroxilo y/o carboxilo están presentes en los compuestos obtenidos mediante los métodos de producción descritos anteriormente y los 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.

40 Entre los compuestos usados en los métodos de producción descritos anteriormente, aquellos 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 [1].

45 Cuando los isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, etc.) están presentes en 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 pueden usarse.

50 Cuando el compuesto representado por la fórmula [1] de la presente invención se usa como medicamento, los aditivos farmacéuticos comúnmente usados en la formulación de dicho medicamento, tales como un excipiente, un vehículo y un diluyente, se pueden mezclar en el compuesto del presente invención, según sea apropiado. El medicamento formulado de esa manera puede administrarse por vía oral o parenteral en forma de un comprimido, una cápsula, un medicamento en polvo, un jarabe, un gránulo, 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 pomada o una inyección, de acuerdo con métodos ordinarios. Se pueden seleccionar un método de administración, una dosificación y varias dosis, según sea apropiado, dependiendo de la edad, el peso corporal y los síntomas de un paciente. En general, el presente medicamento se puede administrar 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.

60 A continuación, la utilidad de los compuestos representativos de la presente invención se describirá en los siguientes Ejemplos de prueba.

Ejemplo de prueba 1: Ensayo de enzima Syk

65 Se uso una proteína Syk humana de longitud completa, fusionada con glutatión S-transferasa (GST) (Carna

Biosciences), que se había generado usando un sistema de expresión de Baculovirus, en el ensayo de la enzima Syk.

Se agitaron 15 µl de una solución de reacción (1,2 ng de Syk, HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05 %, pH 7,0) que contenía una proteína Syk y una concentración predeterminada de un compuesto de prueba durante 2 minutos, y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 13 minutos. Tras ello, se añadieron 5 µl de Biotina-EDPDYEWPSA-NH₂ (concentración final: 0,4 µM) como un sustrato peptídico y 5 µ de ATP (concentración final: 27 µM) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 minutos. La solución de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 40 minutos, para llevar a cabo una reacción enzimática.

Tras ello, se añadieron 50 µl de una solución de terminación de reacción [5 µg/ml de estreptavidina, 0,18 µg/ml de PT66-K, HEPES 30 mM (pH 7,0), KF 150 mM, EDTA 75 mM, BSA al 0,15 %, Tween20 al 0,075 %], que contenía estreptavidina-Xlent (Cisbio) y Mab PT66-K (Cisbio), a la solución de reacción para terminar la reacción enzimática. Al mismo tiempo, la solución de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, para llevar a cabo una reacción antígeno-anticuerpo. Tras ello, usando EnVision (PerkinElmer), la fluorescencia resuelta en el tiempo se midió a 615 nm y 665 nm, de modo que se midió la fosforilación del péptido sustrato.

Como resultado, la actividad inhibidora de Syk (CI₅₀) de cada compuesto en el siguiente grupo de compuesto se encontró que era 1 µM o menos. Los compuestos en el grupo compuesto mostraron una excelente actividad inhibidora de Syk.

Grupo compuesto: Ejemplo 1, Ejemplos 2-1 a 2-7, Ejemplo 2-9, Ejemplo 2-10, Ejemplos 2-13 a 2-21, Ejemplo 3, Ejemplos 4-1 a 4-42, Ejemplos 4-44 a 4-64, Ejemplo 5, Ejemplo 6-2, Ejemplos 6-6 a 6-11, Ejemplo 6-18, Ejemplo 6-20, Ejemplo 6-21, Ejemplo 6-23, Ejemplo 6-24, Ejemplo 6-26, Ejemplo 6-27, Ejemplos 6-29 a 6-65, Ejemplo 6-67, Ejemplo 6-68, Ejemplos 6-70 a 6-88, Ejemplo 7, Ejemplo 8-1, Ejemplo 8-2, Ejemplos 8-4 a 8-11, Ejemplo 9, Ejemplo 10-1, Ejemplo 10-2, Ejemplo 11, Ejemplos 12-1 a 12-6, Ejemplo 12-8, Ejemplo 12-9, Ejemplos 12-12 a 12-21, Ejemplo 12-25, Ejemplo 12-27, Ejemplo 12-28, Ejemplos 12-31 a 12-34, Ejemplo 13, Ejemplos 14-1 a 14-10, Ejemplo 15, Ejemplo 16-8, Ejemplo 16-9, Ejemplo 16-17, Ejemplo 16-18, Ejemplo 17, Ejemplo 19, Ejemplo 21, Ejemplo 22-3, Ejemplos 22-5 a 22-7, Ejemplo 23, Ejemplo 24, Ejemplo 26, Ejemplos 27-1 a 27-6, Ejemplo 28, Ejemplo 29-1, Ejemplos 29-3 a 29-8, Ejemplo 29-12, Ejemplo 29-13, Ejemplo 30, Ejemplo 31-3, Ejemplo 31-4, Ejemplo 32, Ejemplo 33-1, Ejemplos 33-4 a 33-6, Ejemplo 34 y Ejemplos 35-1 a 35-9.

Ejemplos 6-18,6-19, 6-20, 6-42, 12-2, 12-10, 12-11, 12-21, 12-22, 12-23, 12-24, 15, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-6, 16-7, 16-8, 16-10, 16-12, 16-13, 16-14, 16-15, 16-19, 16-20, 16-21, 16-22, 20-1, 22-1, 22-2, 22-7, 22-8, 23, 24, 25-1, 25-2, 33-3, 33-7 no están dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo de prueba 2: El ensayo de generación de TNFα células THP-1 (2 x 10⁵ células/ml), que eran células monocitoides humanas, se cultivaron en presencia de 10 ng/ml de IFN-γ (Roche) durante 2 días, de modo que las células se indujeron a diferenciar en células similares a los macrófagos.

Las células THP-1 inducidas por diferenciación se recuperaron, y después, las células (1 x 10⁶ células/ml) se dejaron reaccionar con una concentración predeterminada de compuesto de prueba a temperatura ambiente durante 30 minutos. Por otro lado, se añadieron 100 µl de IgG humana (10 µg/ml, SIGMA-ALDRICH) diluida con PBS a una placa de 96 pocillos, y después se incubaron a temperatura ambiente durante una noche. Tras ello, el producto resultante se lavó con PBS dos veces para producir una placa recubierta con IgG humana. Posteriormente, una solución celular que contenía un compuesto se inoculó en la placa recubierta con IgG humana (5 x 10⁴ células/pocillo) y después se cultivó durante 7 horas. Tras ello, la solución cultivada se recuperó, y la cantidad de TNFα secretada en la solución de cultivo se midió luego mediante el método ELISA (Roche/R & D Systems) o el método AlphaLISA (PerkinElmer).

Como resultado, la actividad inhibidora de la generación de TNFα (CI₅₀) de cada compuesto en el siguiente grupo compuesto resultó ser 200 nM o menos. Los compuestos en el grupo compuesto mostraron una actividad inhibidora de la generación de TNFα excelente.

Grupo compuesto: Ejemplo 1, Ejemplo 2-1, Ejemplo 2-3, Ejemplo 2-5, Ejemplo 2-7, Ejemplos 2-13 a 2-15, Ejemplo 2-20, Ejemplo 3, Ejemplos 4-2 a 4-8, Ejemplos 4-11 a 4-13, Ejemplos 4-16 a 4-18, Ejemplo 4-22, Ejemplo 4-23, Ejemplo 4-25, Ejemplo 4-26, Ejemplo 4-28, Ejemplos 4-35 a 4-37, Ejemplo 4-40, Ejemplo 4-42, Ejemplos 4-53 a 4-55, Ejemplos 4-58 a 4-62, Ejemplo 4-64, Ejemplo 5, Ejemplo 6-26, Ejemplo 6-34, Ejemplo 6-35, Ejemplo 6-40, Ejemplo 6-43, Ejemplo 6-44, Ejemplo 6-46, Ejemplos 6-49 a 6-58, Ejemplos 6-60 a 6-63, Ejemplo 6-65, Ejemplo 6-70, Ejemplo 6-72, Ejemplo 6-75, Ejemplo 6-76, Ejemplo 6-82, Ejemplo 6-83, Ejemplo 6-87, Ejemplo 7, Ejemplo 8-4, Ejemplo 8-6, Ejemplo 8-8, Ejemplo 8-11, Ejemplo 9, Ejemplo 10-1, Ejemplo 10-2, Ejemplo 11, Ejemplo 12-8, Ejemplo 12-9, Ejemplo 12-31, Ejemplo 13, Ejemplo 14-1, Ejemplo 14-2, Ejemplo 14-5, Ejemplo 14-6, Ejemplo 14-9, Ejemplo 14-10, Ejemplo 21, Ejemplo 22-3, Ejemplo 22-5, Ejemplo 34, Ejemplos 35-1 a 35-4 y Ejemplo 35-7.

El compuesto de la presente invención exhibió una excelente actividad inhibidora de Syk y actividad inhibidora de la

generación de TNF α .

[Ejemplos]

- 5 La presente invención se describe a continuación con referencia a los Ejemplos de referencia y los Ejemplos, aunque el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

Los análisis CL/EM se realizaron en las siguientes condiciones.

Analizador CL/EM: Waters SQD

- 10 Columna: Waters BEHC18 1,73 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)

- 15 Caudal: 0,5 ml/min (La temperatura de la columna era la temperatura ambiente, y no se llevó a cabo ningún control de temperatura).

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

Detección UV: UV 220 nm

- 20 El análisis EM se realizó en las siguientes condiciones.

Analizador EM: Hitachi M-8000

Disolvente: Metanol

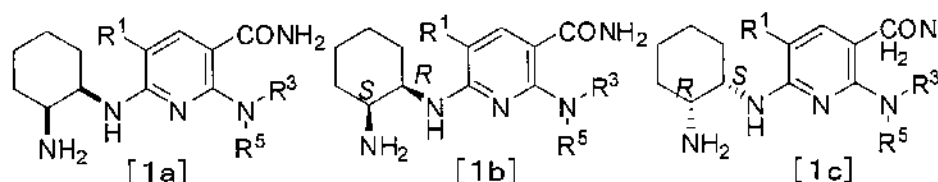
Método de ionización: Método de ionización por electropulverización (se detectaron picos de ion positivos y negativos de IEN).

- 25 Los espectros de RMN son espectros de RMN de protón. Los espectros de RMN se midieron usando un JEOL JNM-AL 400 (espectrómetro de 400 MHz) o un BRUKER AVANCE 300 (espectrómetro de 300 MHz), y el valor de δ se expresó en ppm.

El vehículo utilizado para la cromatografía en columna de gel de sílice es PSQ100B (forma esférica) (Fuji Silysia Chemical Ltd.), y la placa de vidrio PLC es una placa de vidrio PLC de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck), a menos que se especifique lo contrario.

El compuesto de la fórmula [1a] es una mezcla de un compuesto de la fórmula [1b] y un compuesto de la fórmula [1c].

- 35 [Fórmula 33]



- 40 Las abreviaturas usadas en los ejemplos de referencia y en los Ejemplos representan los términos que figuran a continuación.

Ac: acetilo Bn: bencilo

Boc: *tert*-butoxicarbonilo Bu: butilo

- 45 Cbz: benciloxycarbonilo

dba: 1,3-dibencilidenoacetona

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO-d₆: hexadeuterodimetilsulfóxido

DPPA: difenilfosforil azida

- 50 Et: etilo

HOBt-H₂O: monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol

Me: metilo

Ms: metanosulfonilo

Ph: fenilo

- 55 TR, tr: tiempo de retención

SEM: (2-trimetilsililetoxi)metilo

TBDMS: *tert*-butildimetilsililo

Tf: trifluorometanosulfonilo

TFA: ácido trifluoroacético

TIPS: triisopropilsililo

TMS: trimetilsililo

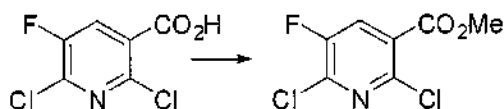
Ts: p-toluenosulfonilo

WSC·HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

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

Ejemplo de referencia 1

[Fórmula 34]

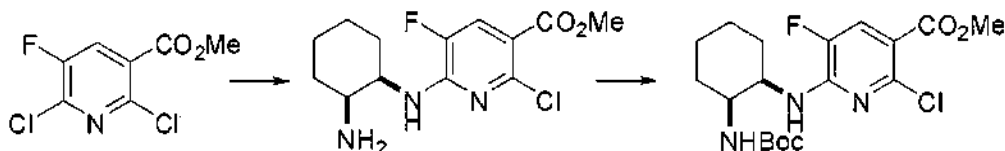


Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) a una solución de metanol (50 ml) que contenía ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (25,0 g), seguido de agitación de 50 °C a 60 °C durante 6 horas y 30 minutos. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml), seguido de agitación de 50 °C a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico en enfriamiento con hielo, y se basificó con hidrogenocarbonato sódico, después de lo cual se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y después con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (22,2 g).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,02 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,98 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 2

[Fórmula 35]



1ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (14,8 g), cis-ciclohexano-1,2-diamina (12,2 g) y DMF (20 ml) a una solución de DMF (180 ml) que contenía 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (20,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua, una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo (28,3 g).

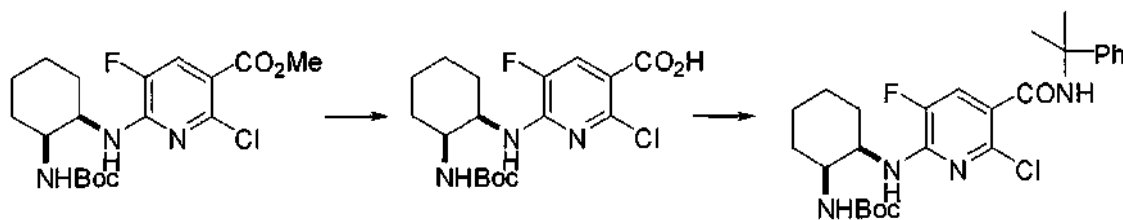
2ª etapa

Se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (19,5 g) y N,N-dimetilaminopiridina (1,10 g) a una solución de tetrahidrofurano (200 ml) que contenía una materia oleosa de color amarillo (28,3 g) obtenida en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió hexano/acetato de etilo (4/1) al residuo obtenido, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 6-(cis-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (15,7 g).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,72 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 5,84 (s a, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,03-1,31 (m, 17H)

Ejemplo de referencia 3

[Fórmula 36]



1ª etapa

- 5 Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (25 ml) a una solución de tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (50 ml) que contenía 6-(cis-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (5,00 g), seguido de agitación a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y se obtuvo de esa manera ácido 6-(cis-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-fluoronicotínico.
- 10 EM (IEN, m/z): 388 (M+H), 410 (M+Na), 386 (M-H)

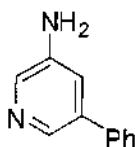
2ª etapa

- 15 Se añadieron cumilamina (1,97 ml), WSC·HCl (2,62 g) y HOBtH₂O (2,10 g) a una solución de DMF (60 ml) que contenía ácido 6-(cis-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-fluoronicotínico obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó con a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadieron diisopropiléter y hexano al residuo obtenido, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de cis-2-(6-cloro-3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (4,41 g).
- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,46 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,71-6,54 (m, 2H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 1,84-1,17 (m, 23H)
- 25 EM (IEN, m/z): 406 (M-Boc+H)

Ejemplo de referencia 4

- 30 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2009/270405 A1.

[Fórmula 37]



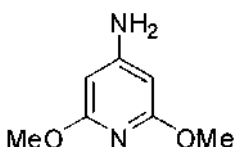
35

5-fenilpiridin-3-amina

Ejemplo de referencia 5

- 40 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2003/220345 A1 o Helv. Chim. Acta, 1964, 47, 36.

[Fórmula 38]



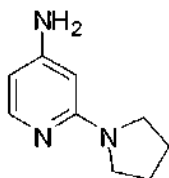
45

2,6-dimetoxipiridin-4-amina

Ejemplo de referencia 6

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento WO2006/118256 A1.

5 [Fórmula 39]

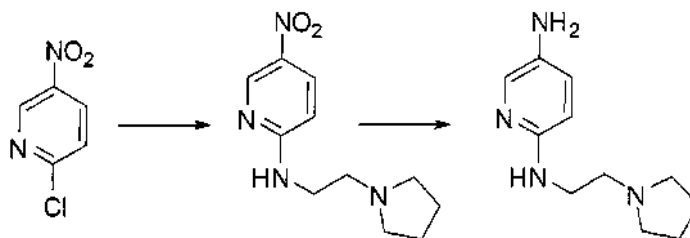


2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina

10

Ejemplo de referencia 7

[Fórmula 40]



15

1ª etapa

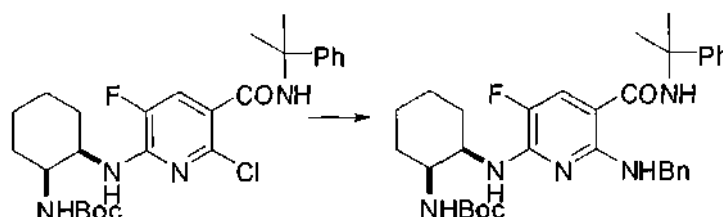
Se añadió 1-(2-aminoetil)pirrolidina (237 μ l) a una suspensión de metanol (1 ml) que contenía 2-cloro-5-nitropiridina (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se añadió 1-(2-aminoetil)pirrolidina (158 μ l), seguido de agitación durante 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina al 10 % y después con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió diisopropiléter al residuo obtenido, se recogió por filtración materia sólida y se lavó con diisopropiléter y hexano, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 5-nitro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piridin-2-amina (27 mg).
EM (IEN, m/z): 237 (M+H), 235 (M-H)

2ª etapa

Se añadió Pd al 5 %/C (8 mg) a una solución de metanol (2 ml) que contenía 5-nitro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piridin-2-amina (27 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración materia insoluble y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se mezcló con la solución de lavado, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color rojo de N²-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piridin-2,5-diamina (24 mg).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7,72-7,66 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,38-6,32 (m, 1H), 4,66 (s a, 1H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 4H), 2,03 (s a, 2H), 1,83-1,73 (m, 4H) EM (IEN, m/z): 207 (M+H)

Ejemplo de referencia 8

40 [Fórmula 41]

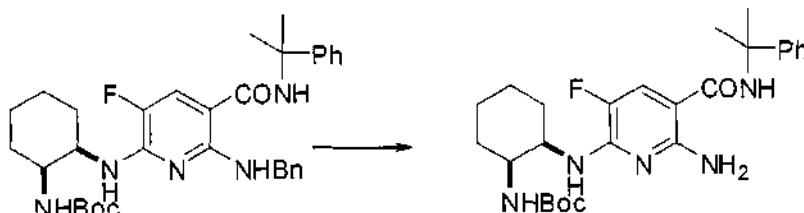


El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo 1.

cis-2-(6-bencilamino-3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo
EM (IEN, m/z): 576 (M+H), 574 (M-H)

Ejemplo de referencia 9

[Fórmula 42]



Se añadió hidróxido de paladio (0,29 g) a una solución de tetrahidrofurano (7,2 ml) y metanol (14,3 ml) que contenía cis-2-(6-bencilamino-3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (1,43 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración materia insoluble y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se mezcló con la solución de lavado y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadieron diisopropiléter y hexano al residuo obtenido, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de cis-2-(6-amino-3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (870 mg).

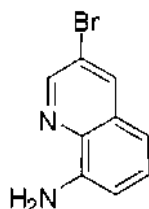
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,90 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,69 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 1,84-1,20 (m, 23H)

EM (IEN, m/z): 486 (M+H), 484 (M-H)

Ejemplo de referencia 10

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento EP1375486.

[Fórmula 43]

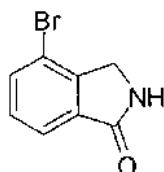


3-bromoquinolin-8-amina

Ejemplo de referencia 11

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia la documento WO2007/5668.

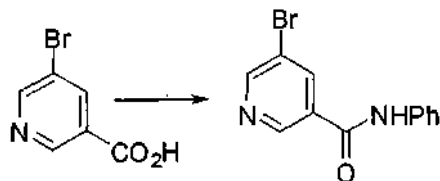
[Fórmula 44]



4-bromoisoindolin-1-ona

Ejemplo de referencia 12

[Fórmula 45]



5

Se añadieron anilina (99 μ l), WSC $\cdot$ HCl (209 mg) y HOBt $\cdot$ H₂O (167 mg) a una solución de DMF (5 ml) que contenía ácido 5-bromonicotínico (200 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadieron diisopropiléter y hexano al residuo obtenido, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 5-bromo-N-fenilnicotinamida (268 mg).

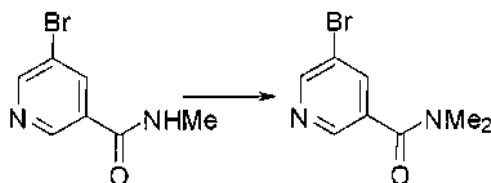
10

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 10,50 (s, 1H), 9,07 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,55 (dd, 1H, J = 2,0, 2,0 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 7,2 Hz)
EM (IEN, m/z): 277, 279 (M+H), 275, 277 (M-H)

15

Ejemplo de referencia 13

[Fórmula 46]



20

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite) (28 mg) a una solución de DMF (2,4 ml) que contenía 5-bromo-N-metilnicotinamida (100 mg), seguido de agitación a 45 °C durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (43 μ l) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió hexano al residuo obtenido, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 5-bromo-N,N-dimetilnicotinamida (42 mg).

25

30

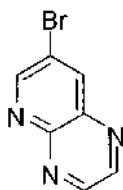
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 8,78 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,14 (dd, 1H, J = 1,9, 2,2 Hz), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H)
EM (IEN, m/z): 229, 231 (M+H)

Ejemplo de referencia 14

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Chem. Soc., 1948, 17, 1389.

[Fórmula 47]

40

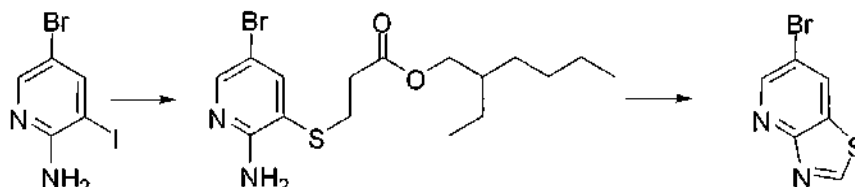


7-bromopirido[2,3-b]pirazina

45

Ejemplo de referencia 15

[Fórmula 48]



5

1ª etapa

Se añadieron diisopropiltilamina (286 μ l), 3-mercaptopropionato de (2-etilhexilo) (167 μ l), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31 mg) y Xantphos (39 mg) a una solución de 1,4-dioxano (3,4 ml) que contenía 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina (200 mg), seguido de agitación a 95 °C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se retiró por filtración materia insoluble. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 100:0 a 65:35) y se obtuvo de esa manera materia oleosa de color amarillo (167 mg).

15

2ª etapa

Se añadió una solución al 20 % de etóxido sódico/etanol (0,5 ml) a una solución de tetrahidrofurano (1 ml) que contenía la materia oleosa de color amarillo (167 mg) obtenida en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron ácido fórmico (1 ml) y ortoformiato de etilo (2 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 30 minutos y después a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:0 a 2:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 6-bromo[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina (56 mg).

25

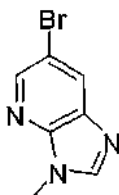
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,28 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 2,2 Hz)
EM (IEN, m/z): 215, 217 (M+H).

30

Ejemplo de referencia 16

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Heterocycl. Chem., 1948, 32, 467.

[Fórmula 49]



6-bromo-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

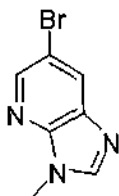
40

Ejemplo de referencia 17

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Heterocycl. Chem., 1948, 32, 467.

[Fórmula 50]

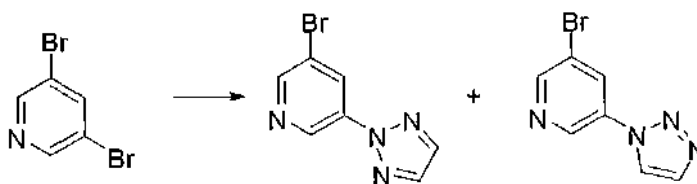
45



6-bromo-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

5 Ejemplo de referencia 18

[Fórmula 51]



10

Se añadieron 3,5-dibromopiridina (400 mg) y carbonato de cesio (550 mg) a una solución de N-metilpirrolidona (4 ml) que contenía 1H-1,2,3-triazol (117 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y después con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:0 a 2:3), y se obtuvieron de esa manera un sólido de color blanco de 3-bromo-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (55 mg) y un sólido de color blanco de 3-bromo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (48 mg).

15

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,24 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,81-8,78 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 2,2 Hz), 8,27 (s, 2H)

20

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

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

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,21-9,19 (m, 1H), 8,97 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,86-8,84 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 2,2 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 1,2 Hz)

25

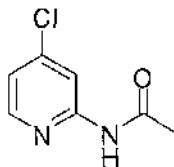
EM (IEN, m/z): 225, 227 (M+H)

Ejemplo de referencia 19

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia la documento US2008/15191.

30

[Fórmula 52]

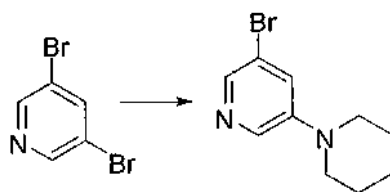


35 N-(4-cloropiridin-2-il)acetamida

Ejemplo de referencia 20

[Fórmula 53]

40



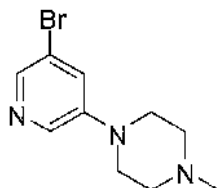
Se añadieron carbonato de cesio (275 mg) y piperidina (83 μ l) a una solución de N-metilpirrolidona (2 ml) que contenía 3,5-dibromopiridina (200 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. Se añadió piperidina (83 μ l), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y cloroformo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20:0 a 17:3), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo de 3-bromo-5-(piperidin-1-il)piridina (18 mg).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,20 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, 2,5 Hz), 3,23-3,18 (m, 4H), 1,74-1,57 (m, 6H)

Ejemplo de referencia 21

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2009/69305 A1 y al documento US2009/181941 A1.

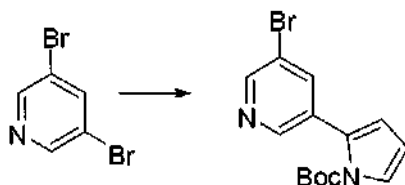
[Fórmula 54]



1-(5-bromopiridin-3-il)-4-metilpiperazina

Ejemplo de referencia 22

[Fórmula 55]



Se añadieron carbonato de cesio (165 mg), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-ilborónico (136 mg) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24 mg) a una solución de 1,4-dioxano (4 ml) que contenía 3,5-dibromopiridina (100 mg), seguido de reflujo durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice: gel de sílice 60 (forma esférica) (Kanto Chemical Co., Inc.); hexano : acetato de etilo = 4:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 2-(5-bromopiridin-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (73 mg).

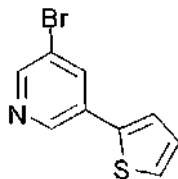
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 8,64 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,14-8,12 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 6,48-6,45 (m, 1H), 6,36-6,33 (m, 1H), 1,35 (s, 9H)

EM (IEN, m/z): 323 (M+H), 325 (M+H)

Ejemplo de referencia 23

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 56]



5 3-bromo-5-(2-tienil)piridina

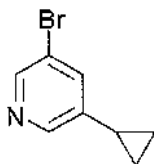
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,88 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,62 (d, 1H, 2,2 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 2,0, 2,2 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 1,2, 3,8 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,2, 5,1 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 3,8, 5,1 Hz)
EM (IEN, m/z): 240 (M+H), 242 (M+H)

10

Ejemplo de referencia 24

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

15 [Fórmula 57]



3-bromo-5-ciclopropilpiridina

20

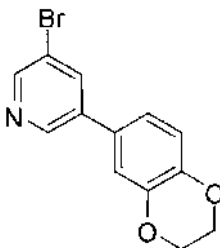
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,45 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 2,0, 2,2 Hz), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,84-0,78 (m, 2H)

Ejemplo de referencia 25

25

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 58]



30

3-bromo-5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)piridina

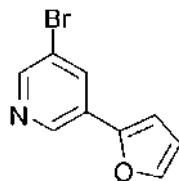
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,83 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,28 (dd, 1H, J = 2,0, 2,1 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 2,2, 8,5 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,19 (s, 4H)
EM (IEN, m/z): 292 (M+H), 294 (M+H)

35

Ejemplo de referencia 26

40 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 59]

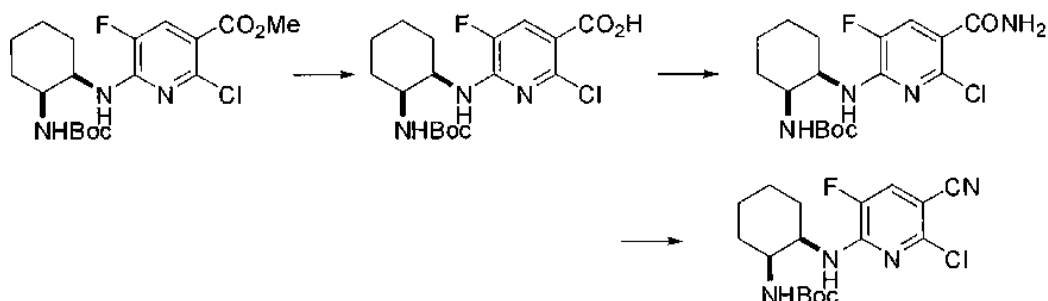


3-bromo-5-(2-furyl)piridina

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,93 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 2,0, 2,1 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 0,7, 1,8 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 0,7, 3,4 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 1,8, 3,4 Hz)
EM (IEN, m/z): 224 (M+H), 226 (M+H)

Ejemplo de referencia 27

[Fórmula 60]



15 1ª etapa

Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (15 ml) a una solución de tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (30 ml) que contenía 6-(cis-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (3,00 g), seguido de agitación a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, tetrahidrofurano y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se obtuvo de esa manera materia oleosa incolora de ácido 6-(cis-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-fluoronicotínico (3,00 g).

- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,80-7,63 (m, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,44 (s a, 1H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 1H), 1,87-1,08 (m, 17H)
EM (IEN, m/z): 410, 412 (M+Na), 386, 388 (M-H)

30 2ª etapa

Se añadieron cloruro de amonio (1,10 g), WSC·HCl (2,97 g), HOBT·H₂O (2,37 g), y diisopropiletilamina (7,06 ml) a una solución de DMF (40 ml) que contenía ácido 6-(cis-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-fluoronicotínico (2,00 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadieron una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio, agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió diisopropiléter al residuo obtenido, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de cis-2-(5-aminocarbonil-6-cloro-3-fluoropiridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamatato de *terc*-butilo (1,75 g).

- 35 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,72-7,61 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,52-7,46 (m, 1H), 6,71-6,59 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 1,82-1,14 (m, 17H)
EM (IEN, m/z): 409 (M+Na)

40 3ª etapa

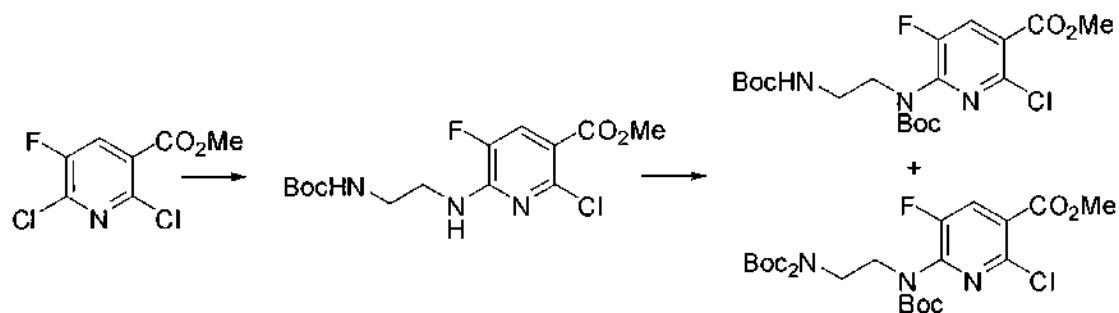
Se añadió gota a gota cloruro de tricloroacetilo (0,55 ml) a una suspensión de diclorometano (17 ml) que contenía cis-2-(5-aminocarbonil-6-cloro-3-fluoropiridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamatato de *terc*-butilo (1,74 g) y trietilamina (1,38 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro, y después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:0 a 3:1), se añadió diisopropiléter, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de *cis*-2-(6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (1,26 g).

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,96 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 1,80-1,08 (m, 17H) EM (IEN, m/z): 367 (M-H)

Ejemplo de referencia 28

- 10 [Fórmula 61]

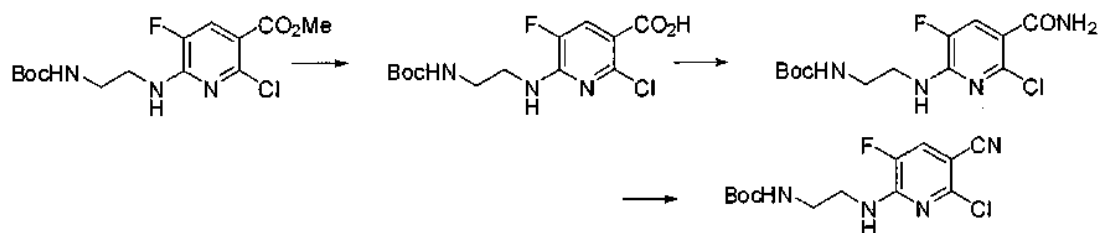


Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 2.

- 15 6-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamino)-2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,98-7,88 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 1,50 (s, 9H)
- 20 6-((*tert*-butoxicarbonil)(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo
RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,96 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,39-5,29 (a, 1H), 3,97-3,90 (m, 5H), 3,41-3,31 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (s, 9H)
- 25 6-((2-bis(*tert*-butoxicarbonil)aminoetil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo
RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,93 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,88 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,47-1,44 (m, 27H)

Ejemplo de referencia 29

- 30 [Fórmula 62]

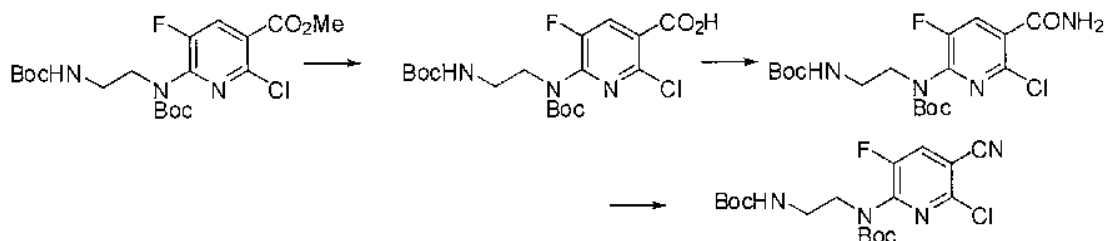


El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 27.

- 35 2-(6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilamino)etilcarbamato de *tert*-butilo
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,16 (s a, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,39 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,13 (dt, 2H, J = 5,6, 6,2 Hz), 1,36 (s, 9H) EM (IEN, m/z): 313 (M-H)

Ejemplo de referencia 30

- 40 [Fórmula 63]



Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 27.

ácido 6-((*tert*-butoxicarbonil)(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)amino)-2-cloro-5-fluoronicotínico

5 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,73 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,80-6,73 (m, 1H), 3,65 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,13-3,03 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32 (s, 9H)

2-((5-aminocarbonil-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)(*tert*-butoxicarbonil)amino)etilcarbamatato de *tert*-butilo

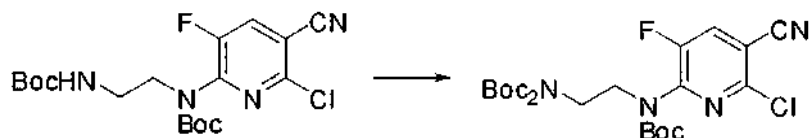
10 RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 8,02 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,96 (s a, 1H), 6,69 (s a, 1H), 5,33 (s a, 1H), 3,92 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,40-3,32 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (s, 9H)

2-((*tert*-butoxicarbonil)(5-ciano-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)amino)etilcarbamatato de *tert*-butilo

15 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,65 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,82-6,72 (a, 1H), 3,81 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,19-3,10 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 31

[Fórmula 64]



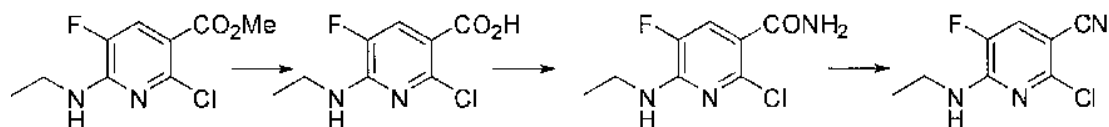
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 2.

2-((*tert*-butoxicarbonil)(5-ciano-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)amino)etilimidedicarbamatato de di-*tert*-butilo

25 RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 7,64 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 27H)

Ejemplo de referencia 32

[Fórmula 65]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 27.

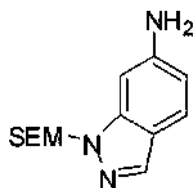
2-cloro-6-etilamino-5-fluoronicotinonitrilo

35 RMN ^1H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ : 7,66 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,87 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz), 1,47 (s, 9H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz)

Ejemplo de referencia 33

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Org. Chem., 2006, 71,5392.

40 [Fórmula 66]



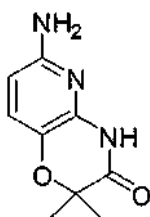
1-(2-(trimetilsilil)etoximetil)-1H-indazol-6-amina

5 Ejemplo de referencia 34

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento WO2009/136995 A2.

[Fórmula 67]

10



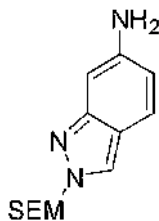
6-amino-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

15 Ejemplo de referencia 35

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Org. Chem., 2006, 71,5392.

[Fórmula 68]

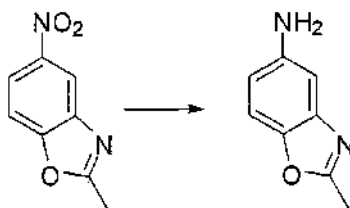
20



2-(2-(trimetilsilil)etoximetil)-2H-indazol-6-amina

25 Ejemplo de referencia 36

[Fórmula 69]



30

Se añadieron cloruro de amonio (893 mg), agua (3 ml) y polvo de hierro (939 mg) a una solución de etanol que contenía 2-metil-5-nitro-1,3-benzoxazol (500 mg), seguido de agitación a 85 °C durante 2 horas y 30 minutos. Se retiró por filtración materia insoluble y se lavó la torta de filtro con agua y acetato de etilo. El filtrado se mezcló con la solución de lavado y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo de esa

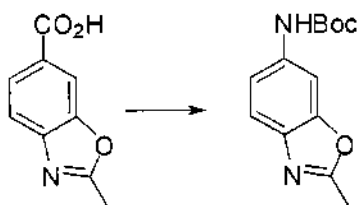
35

manera una materia oleosa de color pardo claro de 2-metil-1,3-benzoxazol-5-amina (402 mg). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,23 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 2,57 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 37

5

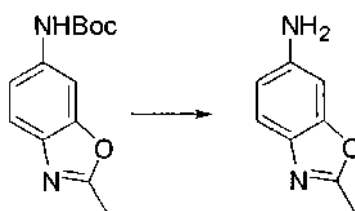
[Fórmula 70]



- 10 Se añadieron trietilamina (765 μl), *terc*-butilalcohol (10 ml) y DPPA (1,18 ml) a una solución de 1,4-dioxano (20 ml) que contenía ácido 2-metil-1,3-benzoxazol-6-carboxílico (885 mg), seguido de agitación a 100 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora y 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de (2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g).
 15 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,85 (s a, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,60 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H)

20 Ejemplo de referencia 38

[Fórmula 71]



25

Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de cloroformo (1 ml) que contenía (2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg) a 0 $^\circ\text{C}$, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo obtenido y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo se añadió al residuo obtenido. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color pardo claro de 2-metil-1,3-benzoxazol-6-amina (24 mg).

30

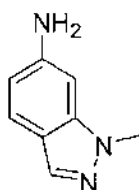
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,40 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 1,8, 8,7 Hz), 3,75 (s a, 2H), 2,58 (s, 3H)

35

Ejemplo de referencia 39

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Heterocyclic. Chem., 1979, 16, 1599.

40 [Fórmula 72]

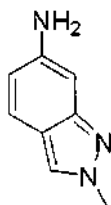


1-metil-1H-indazol-6-amina

Ejemplo de referencia 40

- 5 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Heterocyclic. Chem., 1979, 16, 1599.

[Fórmula 73]



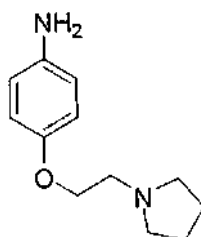
10

1-metil-2H-indazol-6-amina

Ejemplo de referencia 41

- 15 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Med. Chem., 2006, 49, 4551.

[Fórmula 74]



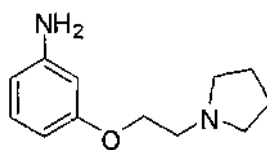
20

4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina

Ejemplo de referencia 42

- 25 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Med. Chem., 2006, 49, 4551.

[Fórmula 75]



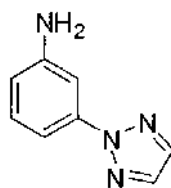
30

3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina

Ejemplo de referencia 43

- 35 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia la documento WO2009/090548.

[Fórmula 76]



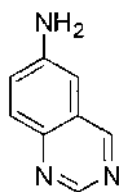
3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina

5 Ejemplo de referencia 44

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Tetrahedron, 2006, 62, 12351.

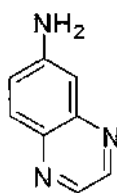
[Fórmula 77]

10



Quinazolin-6-amina

15 [Fórmula 78]

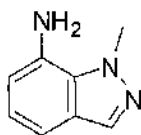


Quinoxalin-6-amina

20 Ejemplo de referencia 45

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Tetrahedron, 2005, 61, 8218.

25 [Fórmula 79]

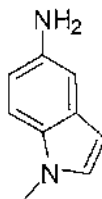


1-metil-1H-indazol-7-amina

30 Ejemplo de referencia 46

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Med. Chem., 2005, 48, 3417.

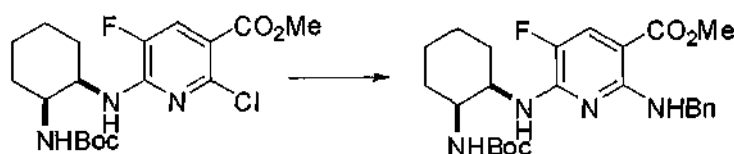
35 [Fórmula 80]



1-metil-1H-indol-5-amina

5 Ejemplo de referencia 47

[Fórmula 81]



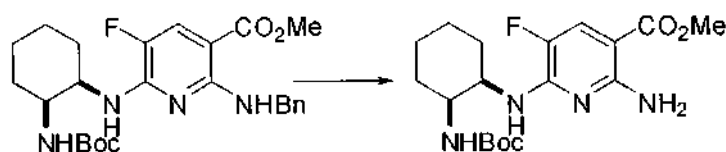
10

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo 1.
2-bencilamino-6-(cis-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-5-fluoronicotinato de metilo

Ejemplo de referencia 48

15

[Fórmula 82]



20

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 9. 2-amino-6-(cis-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-5-fluoronicotinato de metilo

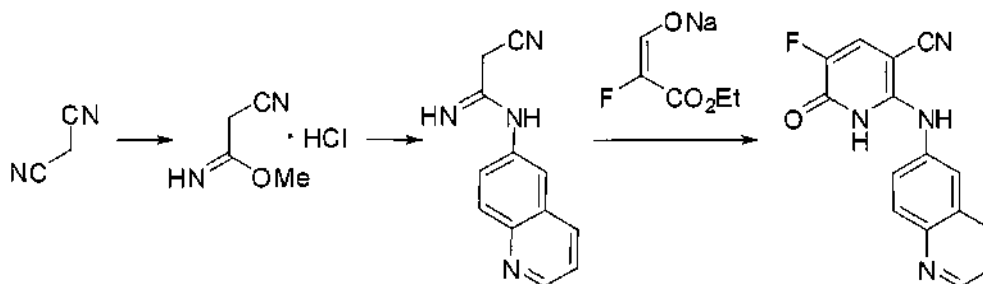
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,45 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,10-6,80 (a, 2H), 6,69 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,63-1,18 (m, 15H)

EM (IEN, m/z): 383 (M+H), 381 (M-H)

25

Ejemplo de referencia 49

[Fórmula 83]



30

1ª etapa

35

Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano (104 ml) a una solución de diisopropiléter (200 ml), tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (19,1 ml) que contenía malononitrilo (25,0 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 3 horas. Se recogió por filtración materia sólida y se lavó con diisopropiléter y se obtuvo de esa

manera un sólido de color blanco (12,8 g).

2ª etapa

- 5 Se añadió acetato sódico (4,95 g) a una solución de DMF (60 ml) que contenía el sólido de color blanco (4,49 g) obtenido en la 1ª etapa y 6-aminoquinolina (4,35 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, cloruro sódico y acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 100:0 a 20:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo de 2-ciano-N-(quinolin-6-il)acetamidina (4,30 g).

3ª etapa

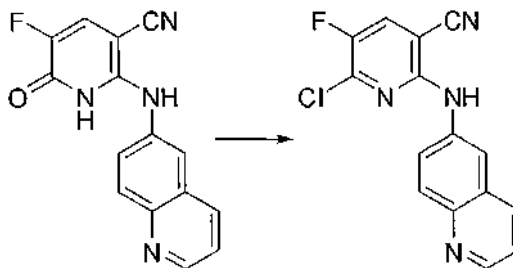
- 15 Se añadió formiato de etilo (16,1 ml) a una suspensión de hexano (40 ml) que contenía hidruro sódico (al 60 % en aceite, 2,4 g) a temperatura ambiente, y después se añadió gota a gota fluoroacetato de etilo (3,86 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió etanol (50 ml) a la mezcla de reacción, y después se añadió gota a gota una solución de etanol (50 ml) que contenía 2-ciano-N-(quinolin-6-il)acetamidina (4,20 g), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se recogió por filtración materia sólida y se lavó con acetato de etilo, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 5-fluoro-6-oxo-2-(quinolin-6-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo (3,71 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,64 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 4,2, 8,3 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 11,0 Hz)

EM (IEN, m/z): 279 (M-H)

Ejemplo de referencia 50

- 30 [Fórmula 84]



- 35 Una solución de 1,4-dioxano (100 ml) que contenía N-clorosuccinimida (4,15 g) se añadió gota a gota a una solución de 1,4-dioxano (50 ml) que contenía trifenilfosfina (8,58 g) a 50 °C, seguido de agitación durante 30 minutos.

- Se añadió 5-fluoro-6-oxo-2-(quinolin-6-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo (2,61 g) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se recogió por filtración materia sólida y se lavó con tetrahidrofurano, y se obtuvo de esa manera un sólido de color gris de 6-cloro-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo (2,34 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,85 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H, J = 1,5, 4,2 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 4,2, 8,3 Hz)

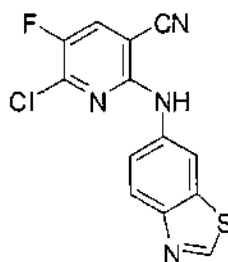
EM (IEN, m/z): 299 (M+H), 297 (M-H)

- 45 Ejemplo de referencia 51

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en los Ejemplos de referencia 49 y 50.

[Fórmula 85]

- 50



2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

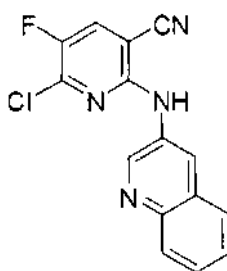
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,95 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 8,12 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,50 (dd, 1H, $J = 2,3, 8,8$ Hz), 7,18 (s a, 1H)

EM (IEN, m/z): 305 (M+H), 303 (M-H)

Ejemplo de referencia 52

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en los Ejemplos de referencia 49 y 50.

[Fórmula 86]



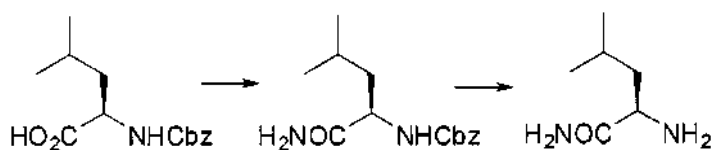
6-cloro-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinonitrilo

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9,94 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 8,52 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 8,02-7,86 (m, 2H), 7,73-7,54 (m, 2H)

EM (IEN, m/z): 299 (M+H), 297 (M-H)

Ejemplo de referencia 53

[Fórmula 87]



1ª etapa

Se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (811 μl) a una mezcla de sal N-benciloxycarbonil-D-leucina-diciclohexilamina (2,23 g), 1,2-dimetoxietano (25 ml) y N-metilmorfolina (687 μl) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa al 25 % de amoníaco (3,4 ml) a la mezcla de reacción en refrigeración con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió hexano al residuo obtenido y se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de N²-benciloxycarbonil-D-leucinamida (1,47 g).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7,45-7,25 (m, 7H), 6,95 (s a, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,05-3,90 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,53-1,30 (m, 2H), 0,96-0,76 (m, 6H)

2ª etapa

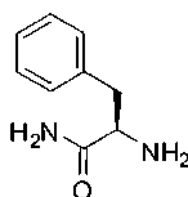
Se añadió Pd/C (106 mg) a una solución de etanol (20 ml) que contenía N²-benciloxicarbonil-D-leucinamida (529 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración materia insoluble, y se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano. Se recogió por filtración materia sólida, se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de clorhidrato de D-leucinamida (308 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,24 (s a, 3H), 8,00 (s a, 1H), 7,52 (s a, 1H), 3,75-3,61 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 2H), 0,97-0,84 (m, 6H)

Ejemplo de referencia 54

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

[Fórmula 88]



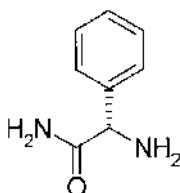
clorhidrato de D-fenilalaninamida

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,13 (s a, 3H), 7,88 (s a, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,40-7,22 (m, 5H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H, J = 6,0, 13,9 Hz), 2,98 (dd, 1H, J = 7,8, 13,9 Hz)

Ejemplo de referencia 55

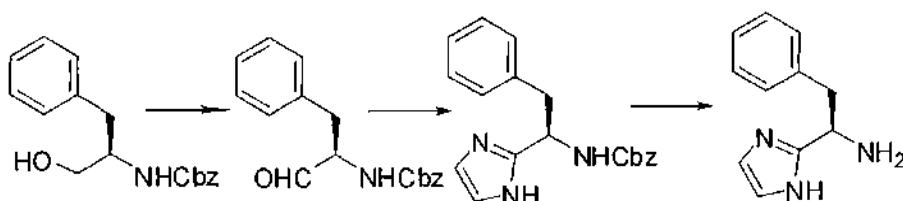
El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a J. Org. Chem., 2002, 67, 3687.

[Fórmula 89]



Ejemplo de referencia 56

[Fórmula 90]



1ª etapa

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (849 mg) a una solución de diclorometano (20 ml) que contenía ((2R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo (571 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se retiró por filtración materia insoluble y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:1 a

2:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de ((2R)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo (501 mg).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9,56 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,50-7,00 (m, 10H), 5,05-4,80 (m, 3H), 3,14 (dd, 1H, $J = 4,3, 14,2$ Hz), 2,70 (dd, 1H, 10,4, 14,2 Hz)

2ª etapa

Una mezcla de ((2R)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de bencilo (484 mg), glicoxal (359 mg), solución 2 M de amoníaco/metanol (8,55 ml) y metanol (1,71 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadieron agua, cloruro sódico y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 20:0 a 20:1). Se añadió una mezcla líquida de acetato de etilo e isopropanol, y se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de ((1R)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)carbamato de bencilo (111 mg).

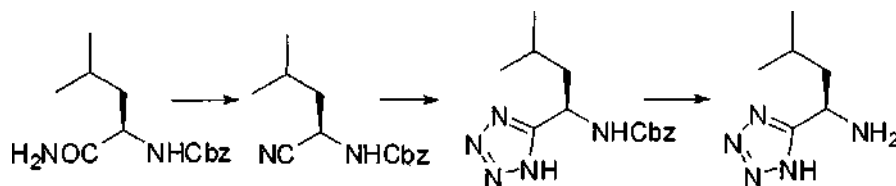
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11,76 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,38-7,12 (m, 10H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,03-4,80 (m, 3H), 3,23 (dd, 1H, $J = 5,6, 13,6$ Hz), 2,97 (dd, 1H, $J = 9,3, 13,6$ Hz)

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 53.
(1R)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-feniletilamina

Ejemplo de referencia 57

[Fórmula 91]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª del Ejemplo de referencia 27.

((1R)-1-ciano-3-metilbutil)carbamato de bencilo

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,42-7,30 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 5,07-4,96 (m, 1H), 4,72-4,57 (m, 1H), 1,90-1,57 (m, 3H), 0,97 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz)

EM (IEN, m/z): 269 (M+Na)

2ª etapa

Se añadieron clorhidrato de trietilamina (508 mg) y azida sódica (241 mg) a una solución de tolueno (12 ml) que contenía ((1R)-1-ciano-3-metilbutil)carbamato de bencilo (303 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de ((1R)-3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butil)carbamato de bencilo (310 mg).

3ª etapa

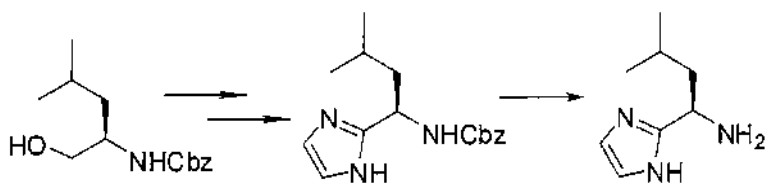
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 53.

(1R)-3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butilamina

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,26 (s a, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 1H), 0,88 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 0,83 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

Ejemplo de referencia 58

[Fórmula 92]



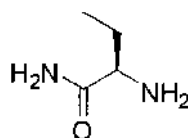
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 56.

((1R)-1-(1H-imidazol-2-il)-3-metilbutil)carbamato de bencilo

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

Ejemplo de referencia 59

[Fórmula 93]



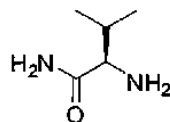
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 53.

clorhidrato de (2R)-2-aminobutanamida

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,22 (s a, 3H), 7,95 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J = 7,4 Hz)

Ejemplo de referencia 60

[Fórmula 94]



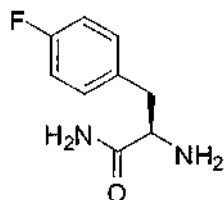
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 53.

clorhidrato de D-valinamida

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,09 (s a, 3H), 7,86 (s a, 1H), 7,58 (s a, 1H), 3,53 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 2,16-2,02 (m, 1H), 0,94 (dd, 6H, J = 7,0, 10,1 Hz)

Ejemplo de referencia 61

[Fórmula 95]



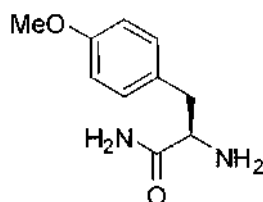
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 53.

clorhidrato de 4-fluoro-D-fenilalaninamida

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,18 (s a, 3H), 7,95 (s a, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H, J = 6,0, 14,0 Hz), 2,98 (dd, 1H, J = 7,6, 14,0 Hz)

Ejemplo de referencia 62

[Fórmula 96]



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

clorhidrato de O-metil-D-tirosinamida

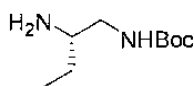
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,16 (s a, 3H), 7,93 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,18 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,88 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,02 (dd, 1H, J = 6,2, 14,0 Hz), 2,93 (dd, 1H, J = 7,3, 14,0 Hz)

10 Ejemplo de referencia 63

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia la documento WO2009/136995.

[Fórmula 97]

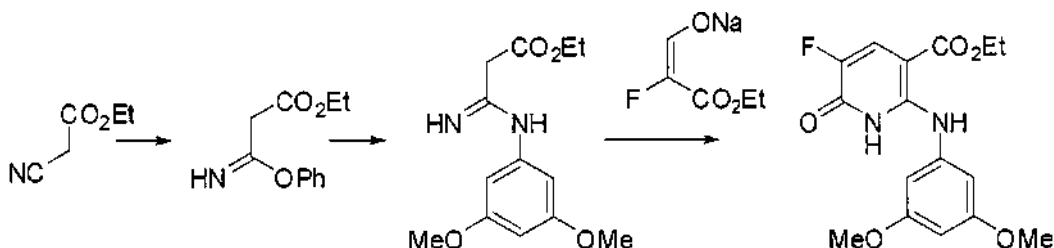
15



2-aminobutilcarbamato de (2S)-*terc*-butilo

20 Ejemplo de referencia 64

[Fórmula 98]



25

1ª etapa

Se introdujo cloruro de hidrógeno en una mezcla de cianoacetato de etilo (56,6 g) y fenol (47,1 g) a -15°C , seguido de agitación en refrigeración con hielo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo a 4°C durante 40 horas. Se añadió éter dietílico a la mezcla de reacción. Se recogió por filtración materia sólida y se lavó con éter dietílico y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco (60,1 g).

30

2ª etapa

35 Una solución de acetato de etilo (300 ml) que contenía el sólido de color blanco (60,1 g) obtenido en la 1ª etapa y 3,5-dimetoxianilina (37,8 g) se calentó a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo (100 ml), seguido de agitación en refrigeración con hielo durante 1 hora. Se recogió por filtración materia sólida y se lavó con acetato de etilo, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de clorhidrato de 3-(3,5-dimetoxifenil)amino-3-iminopropionato de etilo (60,8 g).

40 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11,79 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 6,58 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,42 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 4,20 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 1,25 (t, 3H, J = 7,1 Hz)

3ª etapa

45 [1]

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite, 11,3 g) a una solución de hexano (250 ml) que contenía fluoroacetato de etilo (27,2 ml) y formiato de etilo (22,7 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura

durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió por filtración materia sólida y se lavó con hexano y se obtuvo de esa manera materia sólida.

[2]

Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a una mezcla de clorhidrato de 3-(3,5-dimetoxifenil)amino-3-iminopropionato de etilo (28,4 g), agua (150 ml) y acetato de etilo (150 ml) para alcalinizar la mezcla (pH > 10). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y se obtuvo de esa manera un residuo.

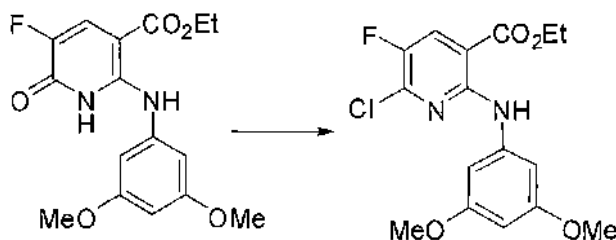
[3]

Una solución de etanol (600 ml) que contenía las sustancias obtenidas en [1] y [2] se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió etanol se añadió al residuo obtenido. Se recogió por filtración materia sólida, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color gris de 2-(3,5-dimetoxifenil)amino-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (24,6 g).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,11 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 6,81-6,72 (m, 2H), 6,26-6,22 (m, 1H), 4,28 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 3,75 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J = 7,1 Hz)

Ejemplo de referencia 65

[Fórmula 99]



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

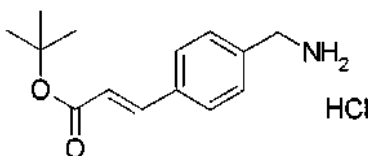
6-cloro-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10,19 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,22 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,41 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 3,82 (s, 6H), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz)

Ejemplo de referencia 66

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento WO2009/18344 A1.

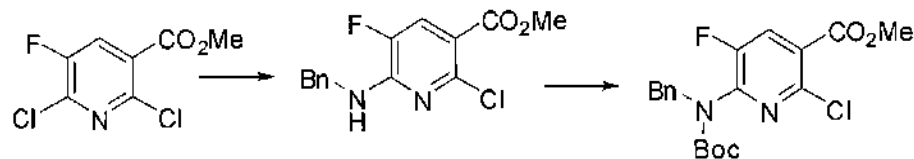
[Fórmula 100]



3-(4-(aminometil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo

Ejemplo de referencia 67

[Fórmula 101]



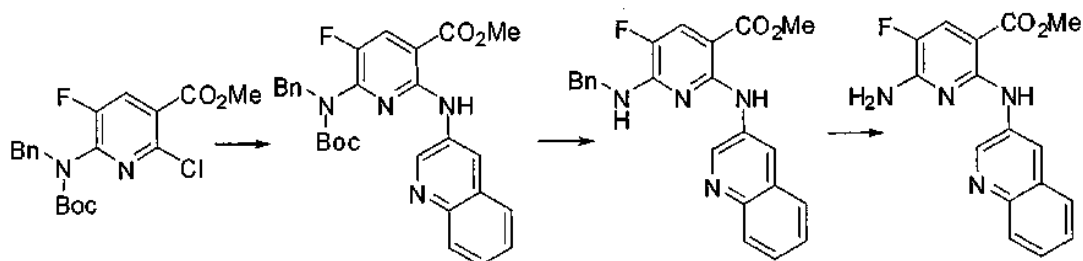
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 2. 2-cloro-6-(bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoronicotinato de metilo

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,89 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,32-7,18 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,43 (s, 9H)

Ejemplo de referencia 68

[Fórmula 102]

10



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo 1 y el Ejemplo de referencia 9.

6-amino-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinato de metilo

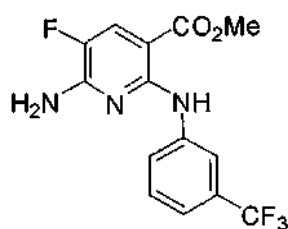
15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,56 (s, 1H), 9,14 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,90 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,45 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H)

EM (IEN, m/z): 313 (M+H), 311 (M-H)

Ejemplo de referencia 69

20

[Fórmula 103]



25 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 67.

6-amino-5-fluoro-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)nicotinato de metilo

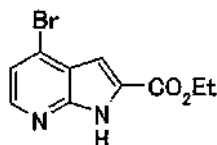
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10,42 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,99 (s a, 2H), 3,87 (s, 3H)

30 Ejemplo de referencia 70

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia la documento WO2008/49855.

[Fórmula 104]

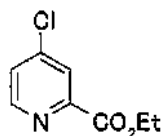
35



Ejemplo de referencia 71

5 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento EP2119706.

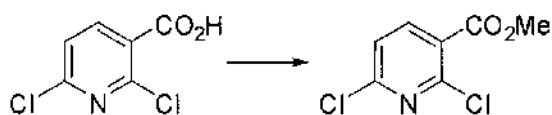
[Fórmula 105]



10

Ejemplo de referencia 72

[Fórmula 106]

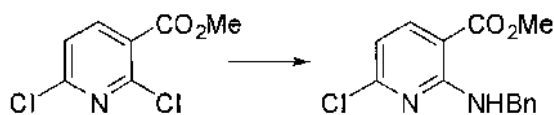


15

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 1. 2,6-dicloronicotinato de metilo
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,33 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,89 (s, 3H)

20 Ejemplo de referencia 73

[Fórmula 107]



25

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

2-bencilamino-6-cloronicotinato de metilo

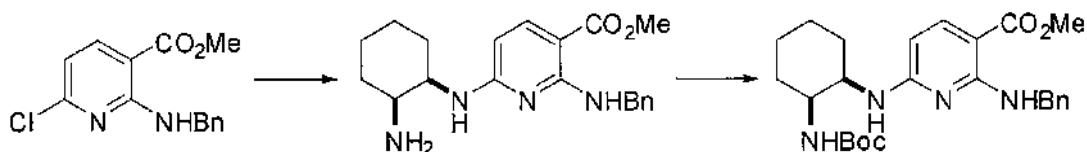
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,57-8,49 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 1H),
6,69 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,64 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,82 (s, 3H)

30 EM (IEN, m/z): 277 (M+H), 279 (M+H)

Ejemplo de referencia 74

[Fórmula 108]

35



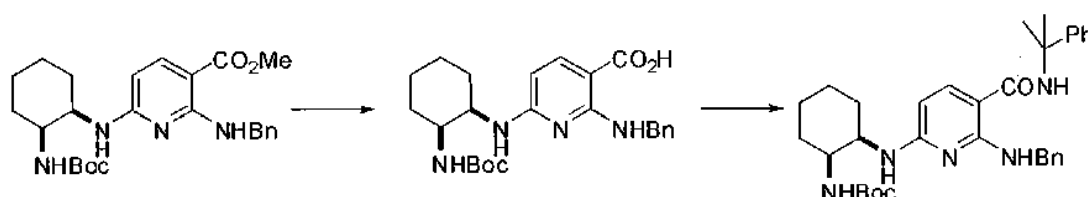
Se añadieron diisopropiletilamina (7,5 ml) y cis-ciclohexano-1,2-diamina (5,0 g) a una solución de N-metilpirrolidona
(50 ml) que contenía 2-bencilamino-6-cloronicotinato de metilo (6,0 g), seguido de agitación a 120 °C durante 11
40 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa
orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el

disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,7 g) a una solución de tetrahidrofurano (50 ml) que contenía el residuo obtenido y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice : gel de sílice 60 (forma esférica) (Kanto Chemical Co., Inc.); hexano : acetato de etilo = 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de

2-bencilamino-6-(*cis*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)nicotinato de metilo (7,7 g).
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,50-8,40 (a, 1H), 7,70-7,57 (m, 1H), 7,37-7,18 (m, 5H), 6,80-6,65 (a, 1H), 6,55-6,42 (a, 1H), 5,87-5,77 (m, 1H), 4,71-4,48 (m, 2H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 4H), 1,70-1,10 (m, 17H)
 EM (IEN, m/z): 455 (M+H), 477 (M+Na)

Ejemplo de referencia 75

[Fórmula 109]



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

ácido 2-bencilamino-6-(*cis*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)nicotínico

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,86-11,65 (a, 1H), 8,64-8,53 (a, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,70-6,40 (m, 2H), 5,80 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,72-4,50 (m, 2H), 4,15-3,99 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 1,70-1,13 (m, 17H)

EM (IEN, m/z): 441 (M+H), 463 (M+Na), 439 (M-H)

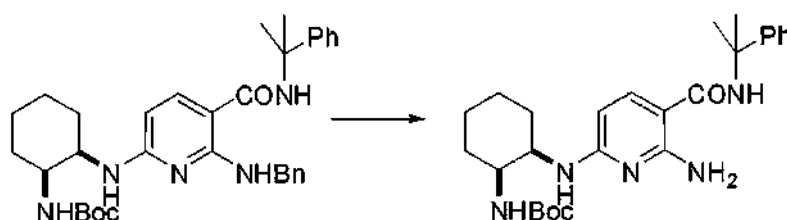
cis-2-(6-bencilamino-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,96-8,88 (a, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,73-7,66 (a, 1H), 7,34-7,10 (m, 10H), 6,50-6,42 (m, 1H), 6,37-6,26 (m, 1H), 5,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,57-4,38 (m, 2H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 1,70-1,14 (m, 23H)

EM (IEN, m/z): 558 (M+H)

Ejemplo de referencia 76

[Fórmula 110]



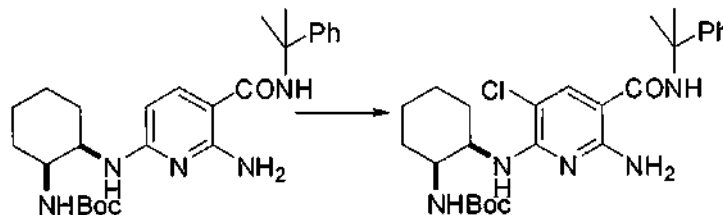
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 9. *cis*-2-(6-amino-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,70-7,63 (a, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,82-6,74 (a, 2H), 6,54-6,47 (m, 1H), 6,21-6,13 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 1,80-1,20 (m, 23H)

EM (IEN, m/z): 468 (M+H)

Ejemplo de referencia 77

[Fórmula 111]



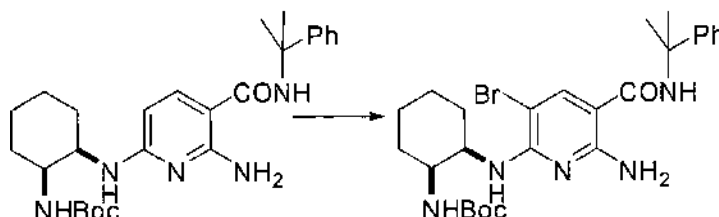
Se añadió N-clorosuccinimida (17 mg) a una solución de DMF (5 ml) que contenía cis-2-(6-amino-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonyl)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo 60 mg) a 0 °C,

seguido a agitación durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice: gel de sílice 60 (forma esférica) (Kanto Chemical Co., Inc.); hexano : acetato de etilo = 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de cis-2-(6-amino-3-cloro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonyl)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (50 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,03-6,95 (a, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 5,85-5,77 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 1,80-1,22 (m, 23H)
EM (IEN, m/z): 502 (M+H), 504 (M+H)

Ejemplo de referencia 78

[Fórmula 112]



Se añadió N-bromosuccinimida (22 mg) se añadió a una solución de DMF (5 ml) que contenía cis-2-(6-amino-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonyl)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (60 mg) a 0 °C,

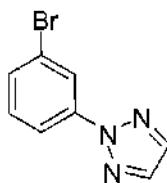
seguido a agitación durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice : gel de sílice 60 (forma esférica) (Kanto Chemical Co., Inc.); hexano : acetato de etilo = 4:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de cis-2-(6-amino-3-bromo-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonyl)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (68 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,10-6,94 (m, 3H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 1,80-1,21 (m, 23H)
EM (IEN, m/z): 546 (M+H), 548 (M+H)

Ejemplo de referencia 79

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 18.

[Fórmula 113]



2-(3-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol

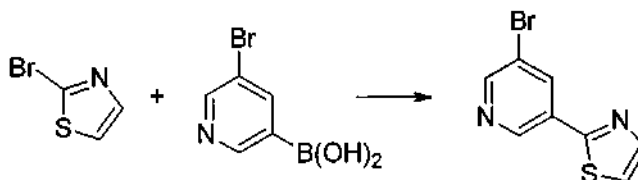
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,32-8,28 (m, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H)

Ejemplo de referencia 80

5

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 114]



10

2-(5-bromopiridin-3-il)tiazol

EM (IEN m/z): 241, 243 (M+H)

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9,13 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,81 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,55-8,53 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,00-7,92 (m, 1H)

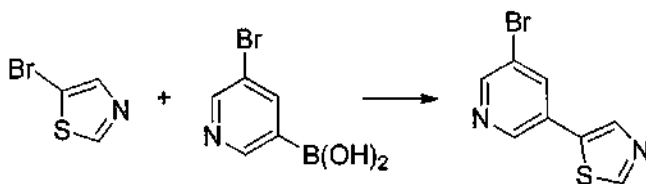
15

Ejemplo de referencia 81

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

20

[Fórmula 115]



25

5-(5-bromopiridin-3-il)tiazol

EM (IEN m/z): 241, 243 (M+H)

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9,23-9,21 (m, 1H), 8,93-8,89 (m, 1H), 8,71-8,68 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H)

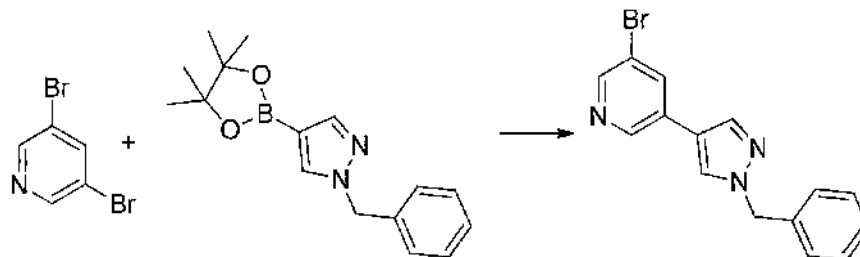
30

Ejemplo de referencia 82

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 116]

35



3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-bromopiridina EM (IEN m/z): 312, 314 (M+H)

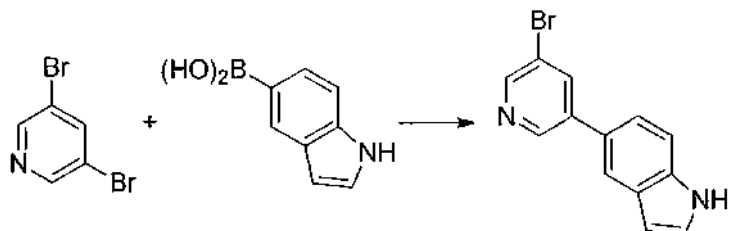
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 8,85 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,51-8,49 (m, 2H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 5,36 (s, 2H)

40

Ejemplo de referencia 83

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 117]



5

5-(5-bromopiridin-3-il)-1H-indol

EM (IEN m/z): 273, 275 (M+H)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,27 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,53-6,50 (m, 1H)

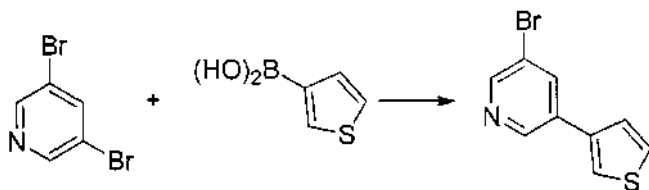
10

Ejemplo de referencia 84

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

15

[Fórmula 118]



20 3-bromo-5-(tiofeno-3-il)piridina

EM (IEN m/z): 240, 242 (M+H)

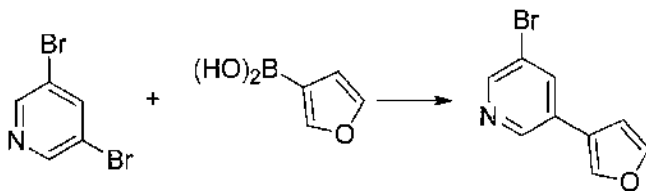
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,99 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,45-8,43 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H)

25 Ejemplo de referencia 85

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 119]

30



3-bromo-5-(furan-3-il)piridina EM (IEN m/z): 224, 226 (M+H)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,89 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,43-8,40 (m, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H)

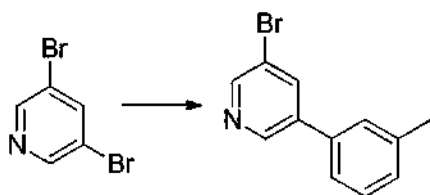
35

Ejemplo de referencia 86

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

40

[Fórmula 120]



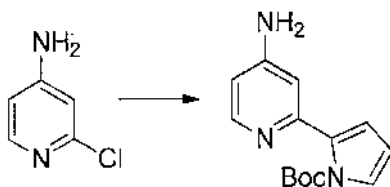
5-bromo-3-(m-tolyl)piridina

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 8,88 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 2,37 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 87

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 121]

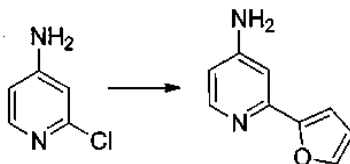


2-(4-aminopiridin-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo EM (IEN m/z): 260 (M+H)
TR (min): 0,83

Ejemplo de referencia 88

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 122]

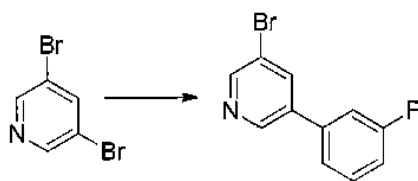


2-(furan-2-il)piridin-4-amina
EM (IEN m/z): 161 (M+H)
TR (min): 0,46

Ejemplo de referencia 89

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 123]

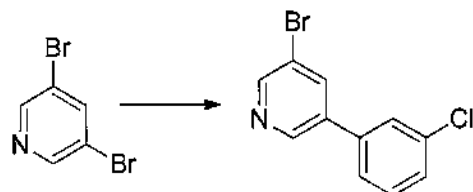


3-bromo-5-(3-fluorofenil)piridina
EM (IEN m/z): 252, 254 (M+H)
TR (min): 1,56

Ejemplo de referencia 90

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

5 [Fórmula 124]

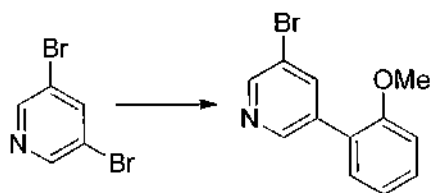


10 3-bromo-5-(3 -clorofenil)piridina
EM (IEN m/z): 268, 270, 272 (M+H)
TR (min): 1,70

Ejemplo de referencia 91

15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 125]



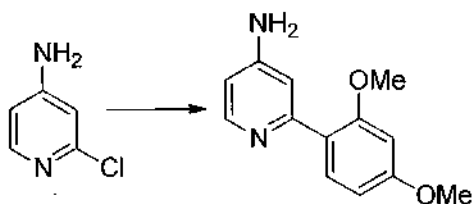
20 3-bromo-5-(2-metoxifenil)piridina
EM (IEN m/z): 264, 266 (M+H)
TR (min): 1,55

25 Ejemplo de referencia 92

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 126]

30

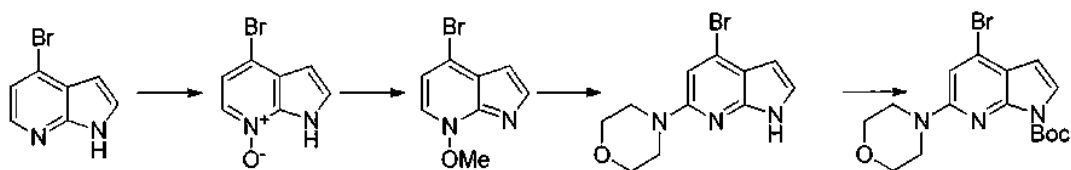


35 2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-4-amina
EM (IEN m/z): 231 (M+H)
TR (min): 0,74

Ejemplo de referencia 93

[Fórmula 127]

40



1ª etapa

- 5 Se añadió ácido m-clorobenzoico (1,0 g) a una solución de cloroformo (19 ml) que contenía 4-bromo-7-azaindol (760 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Después, se separó por destilación cloroformo (10 ml) a presión reducida, se añadió diisopropiléter, se recogió por filtración un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 7-óxido de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,085 g).
EM (IEN m/z): 213, 215 (M+H)
10 TR (min): 0,75

2ª etapa

- 15 Se añadió sulfato de dimetilo (410 mg) a una solución de acetonitrilo (7,6 ml) que contenía el sólido de color blanco de 7-óxido de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,085 g) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a 60 °C durante 25,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó mediante la adición de acetonitrilo (7,6 ml).
EM (IEN m/z): 227, 229 (M+H)
20 TR (min): 0,45

3ª etapa

- 25 Se añadió morfolina (0,22 ml) a una porción (1,2 ml) de la solución de acetonitrilo obtenido en la 2ª etapa en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 60 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después, se lavó con agua un precipitado insoluble y se obtuvo de esa manera 4-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)morfolina (36 mg). EM (IEN m/z): 282, 284 (M+H)
30 TR (min): 1,30

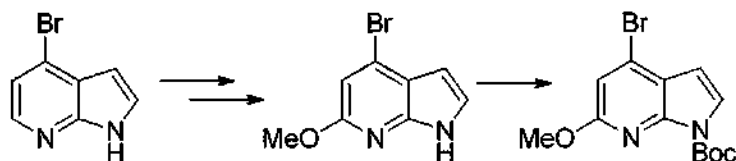
4ª etapa

- 35 Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite) (6 mg) a una solución de DMF (1,3 ml) que contenía 4-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)morfolina (36 mg) obtenida en la 3ª etapa en una atmósfera de nitrógeno en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Después, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (50 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 a 0:1), y se obtuvo de esa manera un materia oleosa incolora de 4-bromo-6-morfolin-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (34 mg).
40 EM (IEN m/z): 382, 384 (M+H)
TR (min): 1,98

Ejemplo de referencia 94

- 45 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 93.

[Fórmula 128]



50

4-bromo-6-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

EM (IEN m/z): 227, 229 (M+H)

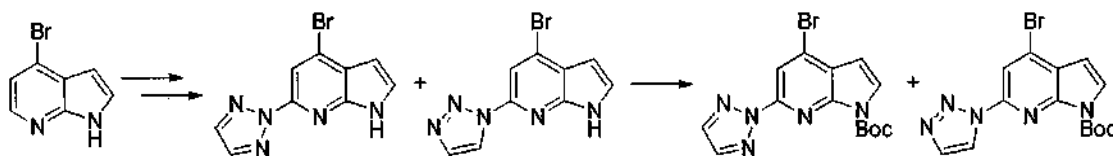
TR (min): 1,42

4-bromo-6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo EM (IEN m/z): 327, 329 (M+H)
TR (min): 2,12

Ejemplo de referencia 95

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 93.

[Fórmula 129]



4-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina EM (IEN m/z): 264, 266 (M+H)

TR (min): 1,22

4-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina EM (IEN m/z): 264, 266 (M+H)

TR (min): 1,30

4-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 264, 266 (M+H)

TR (min): 1,79

4-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

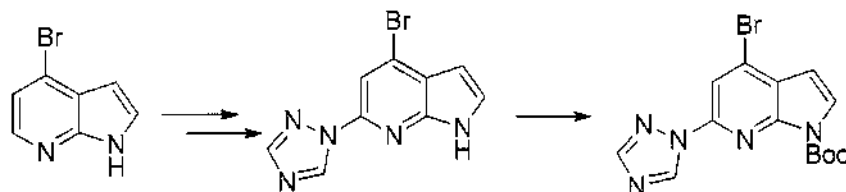
EM (IEN m/z): 364, 366 (M+H)

TR (min): 1,79

Ejemplo de referencia 96

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 93.

[Fórmula 130]



4-bromo-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

EM (IEN m/z): 264, 266 (M+H)

TR (min): 1,22

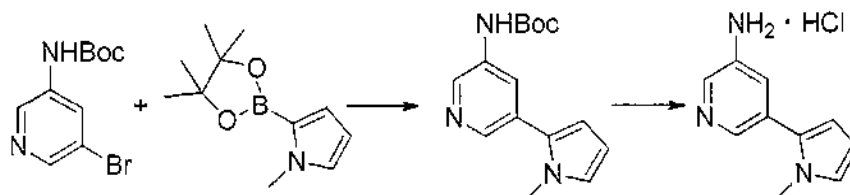
4-bromo-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 364, 366 (M+H)

TR (min): 1,79

Ejemplo de referencia 97

[Fórmula 131]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

(5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 274 (M+H), 272 (M-H)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,62 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,91 (s, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,26-6,23 (m, 1H), 6,11-6,08 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)

2ª etapa

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (1 ml) a una solución de acetato de etilo (2 ml) que contenía (5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (80 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se recogió por filtración un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera un sólido de color pardo claro de clorhidrato de 5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-3-amina (42 mg).

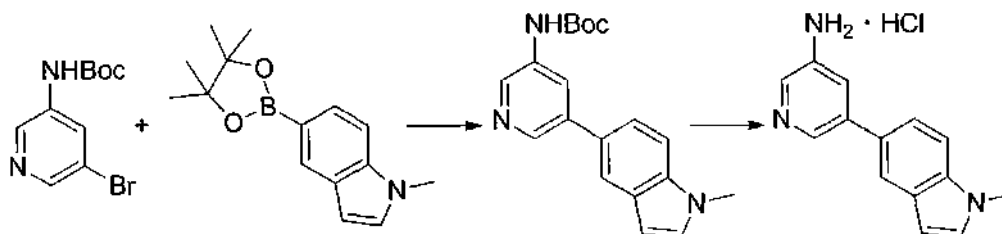
EM (IEN m/z): 174 (M+H)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,13 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,02-7,69 (m, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 6,16-6,13 (m, 1H), 3,73 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 98

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 97.

[Fórmula 132]



(5-(1-metil-1H-indolo-5-il)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 324 (M+H), 322 (M-H)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,64 (s, 1H), 8,56-8,48 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,53-6,50 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,51 (s, 9H)

clorhidrato de 5-(1-metil-1H-indolo-5-il)piridin-3-amina

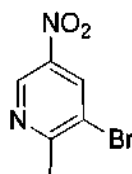
EM (IEN m/z): 224 (M+H)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,33 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 2H)

Ejemplo de referencia 99

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

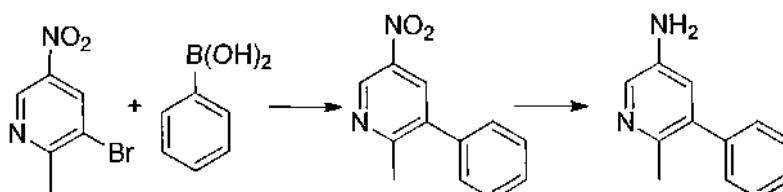
[Fórmula 133]



3-bromo-2-metil-5-nitropiridina

Ejemplo de referencia 100

[Fórmula 134]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

2-metil-5-nitro-3-fenilpiridina

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,28 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,57-7,47 (m, 5H), 2,58 (s, 3H)

2ª etapa

- 10 Se añadió Pd al 10 %/C (30 mg) a una solución de metanol/acetato de etilo (1 ml/1 ml) que contenía 2-metil-5-nitro-3-fenilpiridina (40 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró materia insoluble, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo claro de 2-metil-5-fenilpiridin-3-amina (32 mg).

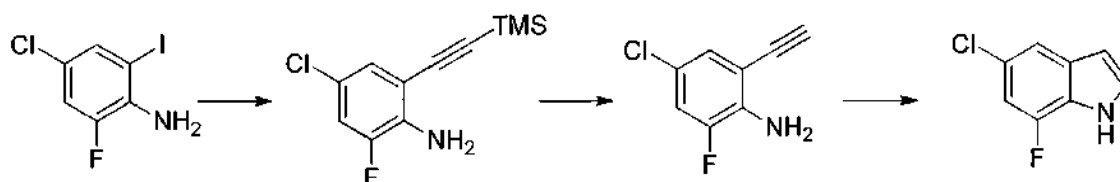
EM (IEN m/z): 185 (M+H)

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,84 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,47-7,30 (m, 5H), 6,76 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,15 (a, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,97 (s, 2H)

Ejemplo de referencia 101

[Fórmula 135]

20



1ª etapa

- 25 Se añadieron trietilamina (4 ml), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (70 mg), yoduro de cobre (38 mg) y trimetilsililacetileno (1,4 ml) a una solución de tetrahidrofurano (4 ml) que contenía 4-cloro-2-fluoro-6-yodoanilina (542 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y se retiró un precipitado insoluble. Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1), y se obtuvo de esa manera 4-cloro-2-fluoro-6-((trimetilsilil)etnil)anilina.

EM (IEN m/z): 242, 244 (M+H)

TR (min): 2,11 2ª etapa

- 35 Se añadió carbonato potásico (550 mg) a una solución de metanol (5 ml) que contenía la 4-cloro-2-fluoro-6-((trimetilsilil)etnil)anilina obtenida en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se retiró un precipitado insoluble, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 4-cloro-2-etnil-6-fluoroanilina (214 mg).

40 EM (IEN m/z): 170, 172 (M+H)

TR (min): 1,48

3ª etapa

- 45 Se añadió dímero de cloruro de ciclooctadieno (6 mg) a una solución de DMF (6 ml) que contenía 4-cloro-2-etnil-6-fluoroanilina (214 mg) obtenida en la 2ª etapa, seguido de agitación a 85 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción, se recogió por filtración un precipitado insoluble y se lavó con agua. Después, el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras ello, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera materia oleosa de color verde de 5-cloro-7-fluoro-1H-indol (124 mg).

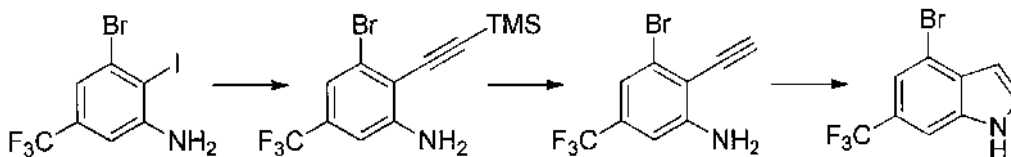
EM (IEN m/z): 170, 172 (M+H)

TR (min): 1,56

- 55 Ejemplo de referencia 102

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 101.

[Fórmula 136]

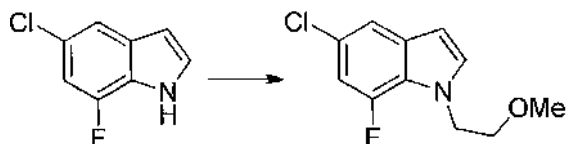


- 5 3-bromo-2-etinil-5-(trifluorometil)anilina
 EM (IEN m/z): 264, 266 (M+H)
 TR (min): 1,65
 4-bromo-6-(trifluorometil)-1H-indol EM (IEN m/z): 264, 266 (M+H)
 TR (min): 1,75

10

Ejemplo de referencia 103

[Fórmula 137]



15

Se añadieron 5-cloro-7-fluoro-1H-indol (124 mg) y cloruro de 2-metoxietilo (17 mg) a una suspensión de DMF (2 ml) que contenía hidruro sódico (61 % en aceite) (6 mg) en una atmósfera de nitrógeno en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, se añadió hidróxido sódico (61 % en aceite) (6 mg), seguido de agitación a 110 °C durante 30 minutos. Después, se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la solución de reacción, la capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo de esa manera 5-cloro-7-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol (27 mg).

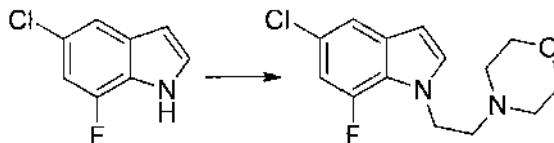
20

- 25 EM (IEN m/z): 228, 230 (M+H)
 TR (min): 1,71

Ejemplo de referencia 104

- 30 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 103.

[Fórmula 138]



35

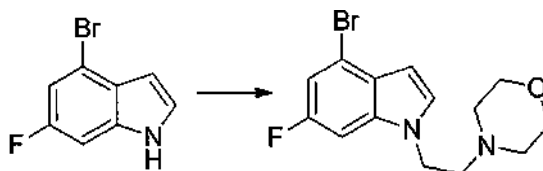
- 4-(2-(5-cloro-7-fluoro-1H-indolo-1-il)etil)morfolina
 EM (IEN m/z): 283, 285 (M+H)
 TR (min): 0,92

- 40 Ejemplo de referencia 105

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 103.

[Fórmula 139]

45

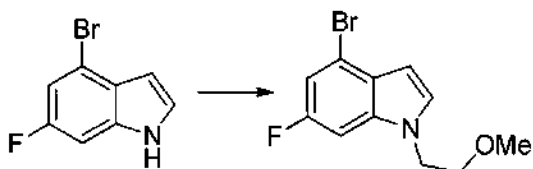


4-(2-(5-bromo-6-fluoro-1H-indolo-1-il)etil)morfolina
 EM (IEN m/z): 327, 329 (M+H)
 TR (min): 1,01

5 Ejemplo de referencia 106

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 103.

[Fórmula 140]



4-bromo-6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol
 EM (IEN m/z): 272, 274 (M+H)
 TR (min): 1,70

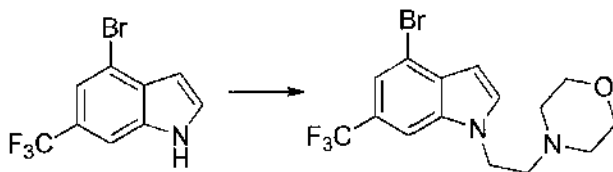
15

Ejemplo de referencia 107

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 103.

20

[Fórmula 141]



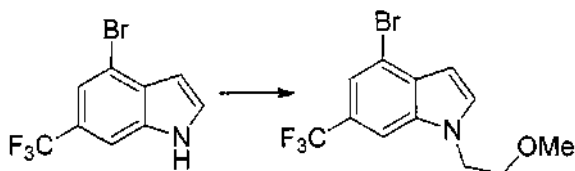
25 4-(2-(4-bromo-6-(trifluorometil)-1H-indolo-1-il)etil)morfolina
 EM (IEN m/z): 377, 379 (M+H)
 TR (min): 1,20

Ejemplo de referencia 108

30

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 103.

[Fórmula 142]



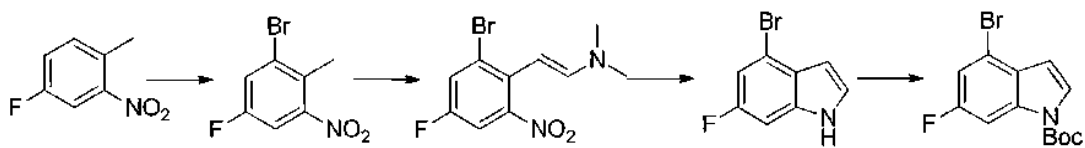
35

4-bromo-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)-1H-indol
 EM (IEN m/z): 322, 324 (M+H)
 TR (min): 1,90

40

Ejemplo de referencia 110

[Fórmula 143]



1ª etapa

- 5 Se añadieron ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml) y N-bromosuccinimida (3,44 g) a una solución de TFA (8 ml) que contenía 4-fluoro-2-nitrotolueno (2 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, la solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras ello, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color pardo claro.

2ª etapa

- 15 Se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (7,7 g) a una solución de DMF (20 ml) que contenía la materia oleosa de color amarillo claro obtenida en la 1ª etapa en una atmósfera de nitrógeno, seguido de reflujo durante 30 minutos. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente. Se añadieron agua, acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M y después se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con ácido clorhídrico 1 M (x 3) y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras ello, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color pardo oscuro.

3ª etapa

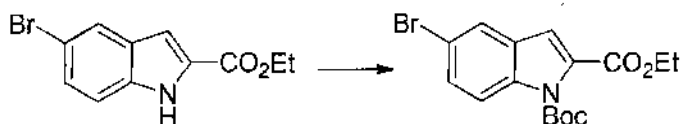
- 25 Una solución de ácido acético (20 ml) que contenía la materia oleosa de color pardo oscuro obtenida en la 2ª etapa se añadió a una mezcla de polvo de hierro (3,61 g) y ácido acético (20 ml) a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y después se diluyó con acetato de etilo. Se retiró por filtración materia insoluble con Celite, el filtrado se lavó con agua y ácido clorhídrico 1 M (x 3). La capa orgánica obtenida se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para separar la capa orgánica y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras ello, se añadió carbono activado y se retiró por filtración materia insoluble con Celite. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera de materia oleosa de color pardo claro de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (880 mg).
EM (IEN m/z): 214, 216 (M+H)
TR (min): 1,56
RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 11,53 (a, 1H), 7,46 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 5,6, 3,0 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz)

4ª etapa

- 40 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 2.
tert-butil-4-bromo-6-fluoro-1H-indolo-carboxilato

Ejemplo de referencia 111

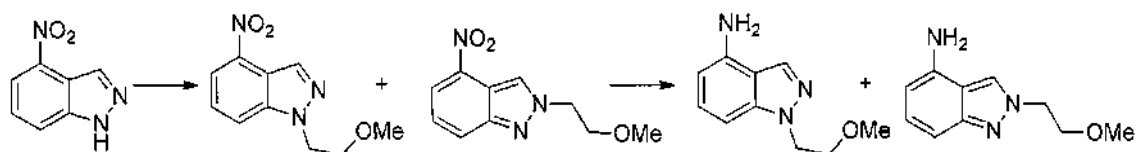
[Fórmula 144]



- 50 Se añadió hidruro sódico (61 % en aceite) (40 mg) a una solución de DMF (1 ml) que contenía 2-(etoxicarbonil)-5-bromoindol (134 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 10 minutos. Después, se añadió una solución de DMF (1 ml) que contenía di-*tert*-butildicarbonato (108 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y se recogió por filtración un precipitado sólido, el sólido obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1), y se obtuvo de esa manera materia oleosa de 5-bromo-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de *tert*-butil 2-etilo (100 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 7,96 (t, 1H, J = 2,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,24 (s, 1H), 4,33 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 1,57 (s, 9H), 1,32 (t, 3H, J = 7,0 Hz)

Ejemplo de referencia 112

[Fórmula 145]



1ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (200 mg) y 2-cloroetilmetiléter (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. Posteriormente, se recogió por filtración un precipitado insoluble y se lavó con acetato de etilo, y se obtuvo de esa manera una mezcla de 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-indazol y 2-(2-metoxietil)-4-nitro-2H-indazol.

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 etanol (10 ml) que contenía la mezcla 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 materia insoluble, los filtrados se combinaron, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

alúmina, y se obtuvieron de esa manera 1-(2-metoxietil)-1H-indol-4-amina (49 mg) y 2-(2-metoxietil)-2H-indol-4-

amina (40 mg).

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

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

TR (min): 0,72

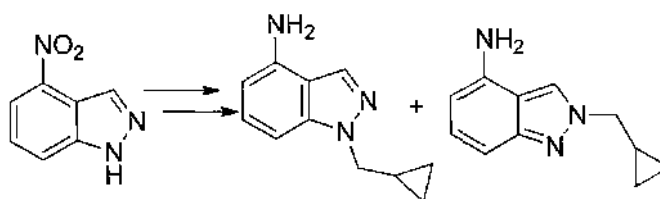
2-(2-metoxietil)-2H-indazol-4-amina EM (IEN m/z): 192 (M+H)

TR (min): 0,53

Ejemplo de referencia 113

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 112.

[Fórmula 146]



1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-4-amina

EM (IEN m/z): 188 (M+H)

TR (min): 1,03

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

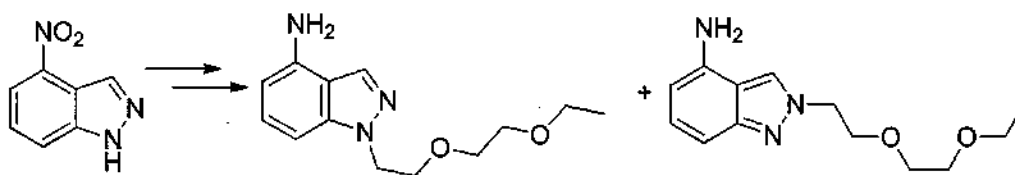
EM (IEN m/z): 188 (M+H)

TR (min): 0,69

Ejemplo de referencia 114

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 112.

[Fórmula 147]



1-(2-(2-etoietoxi)etil)-1H-indazol-4-amina

EM (IEN m/z): 250 (M+H)

TR (min): 0,89

2-(2-(2-etoietoxi)etil)-2H-indazol-4-amina

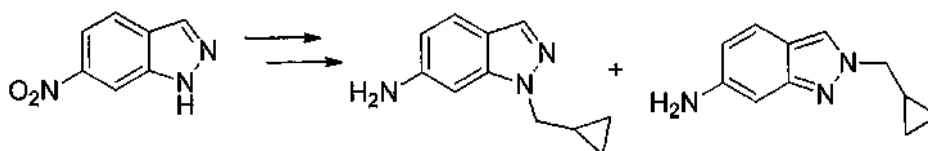
EM (IEN m/z): 250 (M+H)

TR (min): 0,71

Ejemplo de referencia 115

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 112.

[Fórmula 148]



1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-amina

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,6, 1,7 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 1,32 (dd, 1H, J = 12,2, 7,3 Hz), 0,47 (m, 4H)

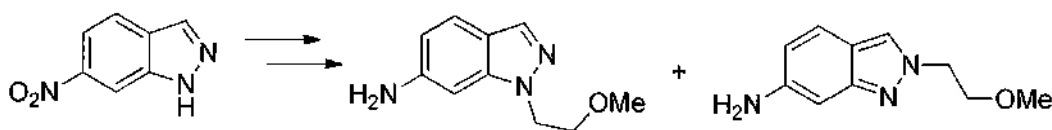
2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-amina

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 1,49-1,37 (m, 1H), 0,63-0,54 (m, 2H), 0,51-0,46 (m, 2H)

Ejemplo de referencia 116

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 112.

[Fórmula 149]



6-amino-1-(metoxietil)-1H-indazol

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,74 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 4,75 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,77 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,18 (s, 3H)

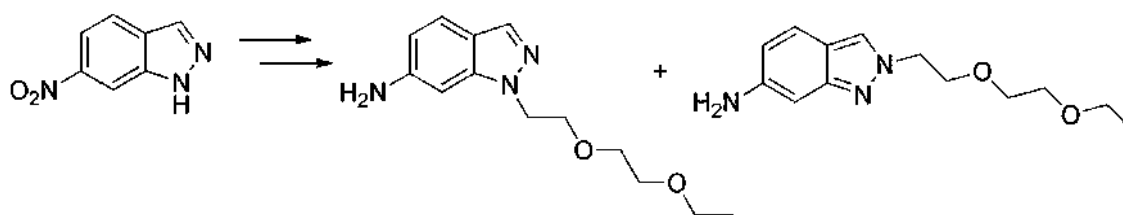
6-amino-2-(metoxietil)-2H-indazol

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,63 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 4,70 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,86 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,23 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 117

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 112.

[Fórmula 150]



6-amino-1-(2-(2-ethoxyethoxy)etil)-1H-indazol

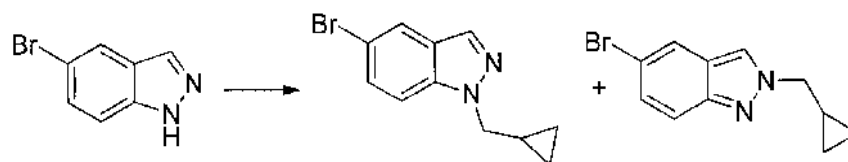
RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,75 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 9,2, 1,7 Hz), 4,75 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,84 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,45 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 3,32 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 3,24 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 0,94 (t, 3H, J = 7,0 Hz)

6-amino-2-(2-(2-ethoxyethoxy)etil)-2H-indazol

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,64 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 4,70 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,95 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,51 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,40 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,28 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 6,9 Hz)

Ejemplo de referencia 118

[Fórmula 151]



Se añadieron carbonato potásico (200 mg) y 1-(bromometil)ciclopropano (0,1 ml) a una solución de DMF (1,5 ml) que contenía 5-bromo-1H-indazol (100 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, se retiró un precipitado insoluble y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M (x 2) y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el sólido obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1), y se obtuvieron de esa manera 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol (63 mg) y 5-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol (42 mg).

5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol

EM (IEN m/z): 251, 253 (M+H)

TR (min): 1,65

5-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol

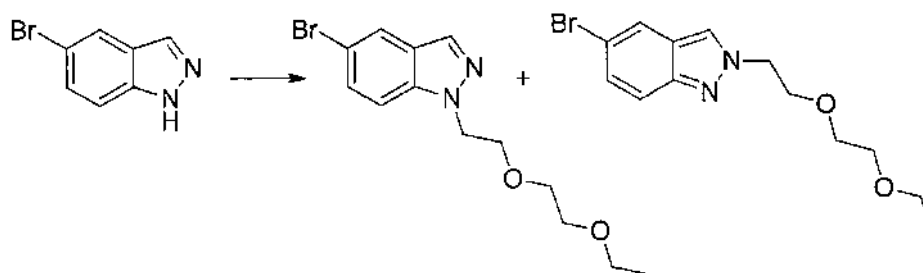
EM (IEN m/z): 251, 253 (M+H)

TR (min): 1,50

Ejemplo de referencia 119

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 118.

[Fórmula 152]



5-bromo-1-(2-(2-ethoxyethoxy)etil)-1H-indazol

EM (IEN m/z): 313, 315 (M+H)

TR (min): 1,49

5-bromo-2-(2-(2-ethoxyethoxy)etil)-2H-indazol

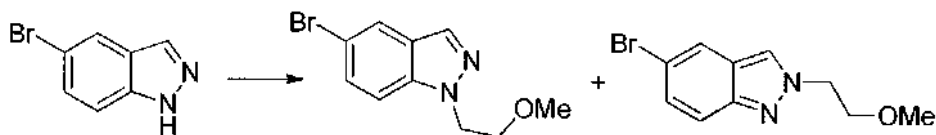
EM (IEN m/z): 313, 315 (M+H)

TR (min): 1,39

Ejemplo de referencia 120

- 5 Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 118.

[Fórmula 153]



10

5-bromo-1-(metoxietil)-1H-indazol

EM (IEN m/z): 255, 257 (M+H)

TR (min): 1,37

5-bromo-2-(metoxietil)-2H-indazol

15

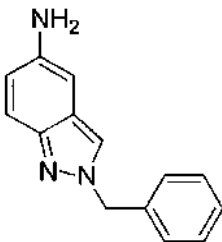
EM (IEN m/z): 255, 257 (M+H)

TR (min): 1,25

Ejemplo de referencia 121

- 20 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2001, vol. 11, n.º 11, págs. 1401-1406.

[Fórmula 154]



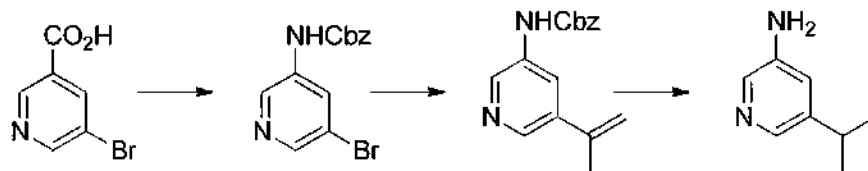
25

2-bencil-2H-indazol-5-amina

Ejemplo de referencia 122

30

[Fórmula 155]



35 1ª etapa

Se añadieron trietilamina (8,3 ml), DPPA (12,8 ml) y *terc*-butanol (7,6 ml) a una solución de tolueno (100 ml) que contenía ácido 5-bromo-nicotínico (10 g), seguido de agitación a 100 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió n-hexano : acetato de etilo (= 10:1), y se recogió por filtración un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de (5-bromopiridin-3-il)carbamato de bencilo (10,8 g).

40

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,25 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 5,19 (s, 2H)

45

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

5 (5-(prop-1-eno-2-il)piridin-3-il)carbamato de bencilo

EM (IEN m/z): 269 (M+H), 267 (M-H)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,02 (s, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 5,46 (s, 1H), 5,22-5,20 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,10 (s, 3H)

10 3ª etapa

Se añadió Pd al 10 %/C (106 mg) a una solución de metanol/acetato de etilo (2 ml/2 ml) que contenía (5-(prop-1-eno-2-il)piridin-3-il)carbamato de bencilo (64 mg) obtenido en la 2ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró materia insoluble con Celite, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de isopropilpiridin-3-amina (30 mg).

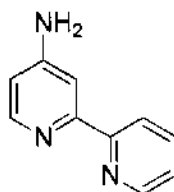
EM (IEN m/z): 137 (M+H)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,74 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,65-7,63 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 5,17 (a, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 123

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2003/125267 A1.

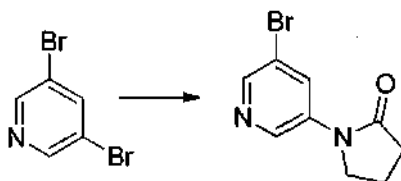
25 [Fórmula 156]



30 [2,2'-bipiridina]-4-amina

Ejemplo de referencia 124

[Fórmula 157]



35

Se añadieron carbonato de cesio (213 mg), pirrolidin-2-ona (45 mg), Xantphos (76 mg) y Pd₂(dba)₃ (60 mg) a una solución de 1,4-dioxano (4 ml) que contenía 3,5-dibromopiridina (100 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3:1 a 1:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 1-(5-bromopiridin-3-il)pirrolidin-2-ona (45 mg).

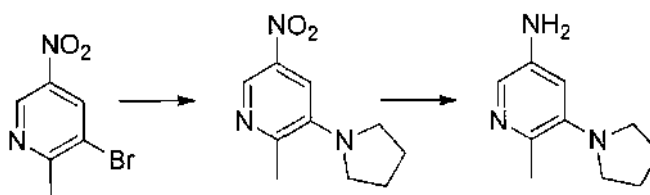
EM (IEN m/z): 241, 243 (M+H)

45 TR (min): 0,91

Ejemplo de referencia 125

[Fórmula 158]

50



1ª etapa

5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 124.

2-metil-5-nitro-3-(pirrolidin-1-il)piridina

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

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,79 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,38-3,32 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,05-2,00 (m, 4H)

2ª etapa

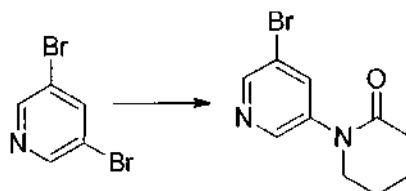
15 Se añadió Pd al 10 %/C (15 mg) a una solución de metanol/acetato de etilo (2 ml/2 ml) que contenía 2-metil-5-nitro-3-(pirrolidin-1-il)piridina (16 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró materia insoluble con Celite, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 6-metil-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina (15 mg).

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,47 (a, 2H), 3,21-3,15 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 4H)

Ejemplo de referencia 126

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 124.

25 [Fórmula 159]



1-(5-bromopiridin-3-il)piperidin-2-ona

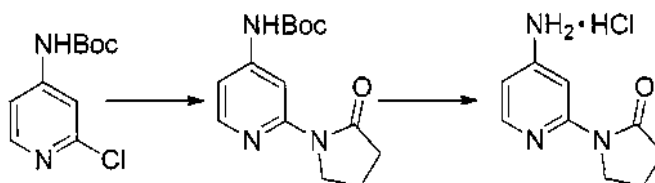
30 EM (IEN m/z): 255, 257 (M+H)

TR (min): 0,88

Ejemplo de referencia 127

35 Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 124 y en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 97.

[Fórmula 160]



(2-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 278 (M+H)

TR (min): 0,89

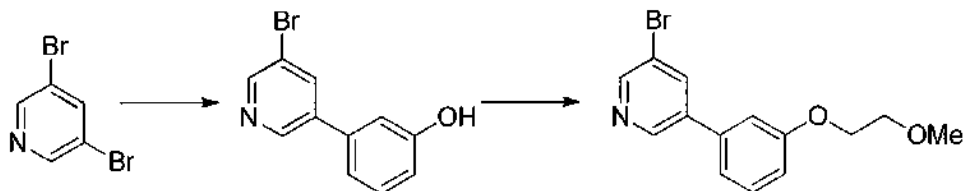
45 1-(4-aminopiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

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

TR (min): 0,21, 0,30

Ejemplo de referencia 128

[Fórmula 161]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

3-(5-bromopiridin-3-il)fenol
EM (IEN m/z): 250, 252 (M+H)
TR (min): 1,23

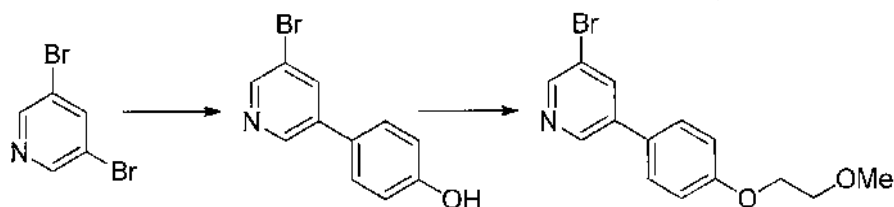
2ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (17 mg) y 2-cloroetilmetiléter (9 mg) a una solución de N,N-dimetilacetamida (2 ml) que contenía 3-(5-bromopiridin-3-il)fenol (20 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a 80 °C durante 6 horas. Se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 7:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 3-bromo-5-(3-(2-metoxietoxi)fenil)piridina (18 mg).
EM (IEN m/z): 308, 310 (M+H)
TR (min): 1,62

Ejemplo de referencia 129

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 128.

[Fórmula 162]



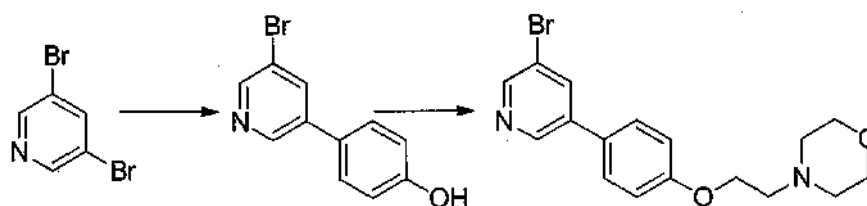
4-(5-bromopiridin-3-il)fenol
EM (IEN m/z): 250, 252 (M+H)
TR: 1,20 min

3-bromo-5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)piridina
EM (IEN m/z): 308, 310 (M+H)
TR: 1,50 min

Ejemplo de referencia 130

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 128.

[Fórmula 163]



4-(5-bromopiridin-3-il)fenol
EM (IEN m/z): 250, 252 (M+H)

5 TR (min): 1,20

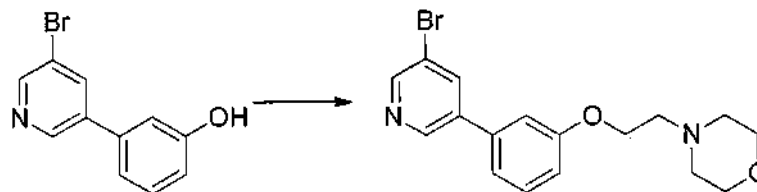
4-(2-(4-(5-bromopiridin-3-il)fenoxi)etil)morfolina
EM (IEN m/z): 363, 365 (M+H)
TR (min): 0,90

10 Ejemplo de referencia 131

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 128.

[Fórmula 164]

15



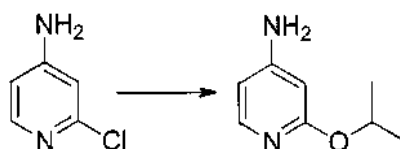
4-(2-(3-(5-bromopiridin-3-il)fenoxi)etil)morfolina
EM (IEN m/z): 363, 365 (M+H)

20 TR (min): 0,95

Ejemplo de referencia 132

[Fórmula 165]

25



Una solución de isopropanol (2 ml) que contenía 2-cloropiridin-4-amina (300 mg) e hidróxido sódico (467 mg) se añadió a un tubo y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 170 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución salina saturada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Posteriormente, el producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó 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 se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo claro de 2-isopropoxipiridin-4-amina (168 mg).

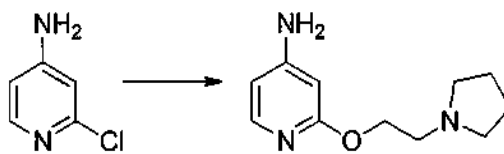
35 EM (IEN m/z): 153 (M+H)

TR (min): 0,46

Ejemplo de referencia 133

40 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 132.

[Fórmula 166]



2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-amina

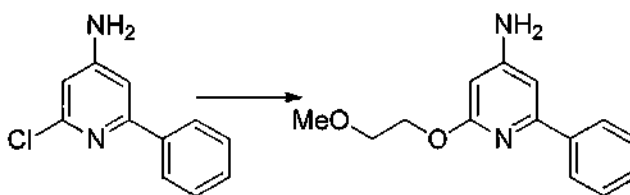
EM (IEN m/z): 208 (M+H)

TR (min): 0,21

Ejemplo de referencia 134

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 132.

[Fórmula 167]



2-(2-metoxietoxi)-6-fenilpiridin-4-amina

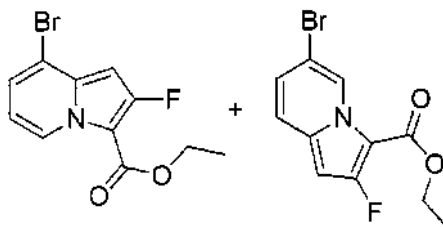
EM (IEN m/z): 245 (M+H)

TR (min): 0,69

Ejemplo de referencia 135

Los siguientes compuestos se obtuvieron con referencia a Tetrahedron, 2004, vol. 60, pág. 5487.

[Fórmula 168]



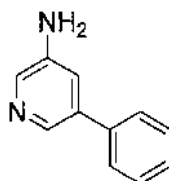
8-bromo-2-fluoroindolizin-3-carboxilato de etilo

6-bromo-2-fluoroindolizin-3-carboxilato de etilo

Ejemplo de referencia 136

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2009/270405 A1.

[Fórmula 169]



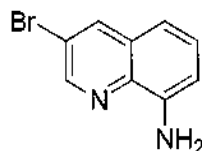
5-fenilpiridin-3-amina

Ejemplo de referencia 137

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Journal of the American Chemical Society, 1946, vol. 68, pág. 1544.

[Fórmula 170]

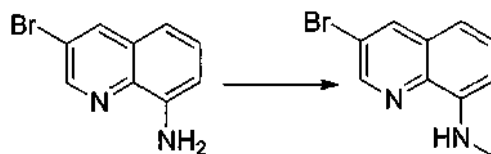
5



3-bromoquinolin-8-amina

10 Ejemplo de referencia 138

[Fórmula 171]



15

Una solución de DMF (2 ml) que contenía 3-bromoquinolin-8-amina (223 mg), sulfato de dimetilo (189 mg), carbonato potásico (415 mg) y yoduro sódico (20 mg) se añadieron a un tubo y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 95 °C durante 17 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, se retiró un precipitado insoluble, y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua y una solución salina saturada. Posteriormente, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 0:1 a 1:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 3-bromo-N-metilquinolin-8-amina (52 mg).

20

EM (IEN m/z): 237, 239 (M+H)

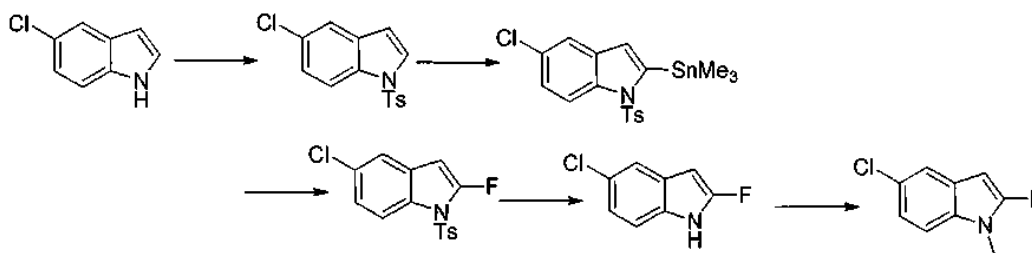
25

TR (min): 1,76

Ejemplo de referencia 139

[Fórmula 172]

30



1ª etapa

35

Se añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (2 g) e hidrogenosulfato de tetrabutil amonio (250 mg) a una solución de tolueno (20 ml) que contenía 5-cloroindol (1,52 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 11 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con agua (x 3) y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 0:1 a 1:1), y se obtuvo de esa manera un sólido incoloro de 5-cloro-1-tosil-1H-indol (3,18 g).

40

2ª etapa

45

Se añadió lentamente diisopropilamida de litio (solución 2 M de tetrahydrofurano) (3,41 ml) a una solución de tetrahydrofurano (65 ml) que contenía 5-cloro-1-tosil-1H-indol (1,98 g) obtenido en la 1ª etapa a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente. Además, se añadió cloruro de

trimetilestannio (1,36 g), seguido de agitación durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa, saturada de fluoruro potásico a la solución de reacción y el tetrahidrofurano se separó por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo, el producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 0:1 a 1:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa, viscosa, incolora de 5-cloro-1-tosil-2-(trimetilestannil)-1H-indol (2,05 g).

3ª etapa

Se añadió bis(tetrafluoroborato) de N-fluoro-N'-(clorometil)trietilendiamina (2,33 g) a una solución de acetonitrilo (88 ml) que contenía 5-cloro-1-tosil-2-(trimetilestannil)-1H-indol (2,05 g) obtenido en la 2ª etapa en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió cloroformo a la solución de reacción, se retiró un precipitado insoluble y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 0:1 a 1:100), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de 5-cloro-2-fluoro-1-tosil-1H-indol (520 mg).

4ª etapa

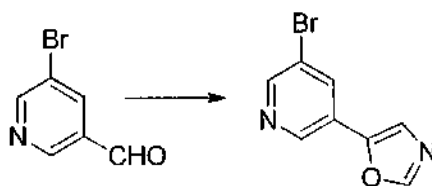
Se añadió hidróxido potásico (246 mg) a una solución de tetrahidrofurano/etanol (3 ml/6 ml) que contenía 5-cloro-2-fluoro-1-tosil-1H-indol (520 mg) obtenido en la 3ª etapa, seguido de agitación a 50 °C durante 17 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 0:1 a 1:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo claro de 5-cloro-2-fluoro-1H-indol (69 mg).

5ª etapa

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite) (16 mg) a una solución de DMF (1 ml) que contenía 5-cloro-2-fluoro-1H-indol (45 mg) obtenida en la 4ª etapa a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 10 minutos. Después, se añadió sulfato de dimetilo (50 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, el producto resultante se lavó con agua (x 3) y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por PLC (n-hexano : acetato de etilo = 10:1), y se obtuvo de esa manera 5-cloro-2-fluoro-1-metil-1H-indol (18 mg).

Ejemplo de referencia 140

[Fórmula 173]



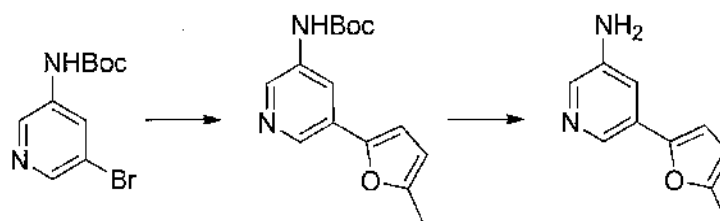
Se añadieron toluenosulfonilmetilisocianuro (126 mg) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (122 mg) a una solución de diclorometano (4 ml) que contenía 5-bromo-3-piridincarboxaldehído (100 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 a 5:2), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 5-(5-bromopiridin-3-il)oxazol (96 mg).

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

TR (min): 1,00

Ejemplo de referencia 141

[Fórmula 174]



1ª etapa

5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

(5-(5-metilfuran-2-il)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 275 (M+H)

TR (min): 1,46

10 2ª etapa

Se añadió TFA (1 ml) a una solución de cloroformo (2 ml) que contenía (5-(5-metilfuran-2-il)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (61 mg) obtenido en la 1ª etapa, agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en cloroformo, y el producto resultante se lavó con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Posteriormente, las capas acuosas se combinaron, seguido de la extracción con cloroformo (x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a partir de las capas orgánicas obtenidas a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 5-(5-metilfuran-2-il)piridin-3-amina (46 mg).

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

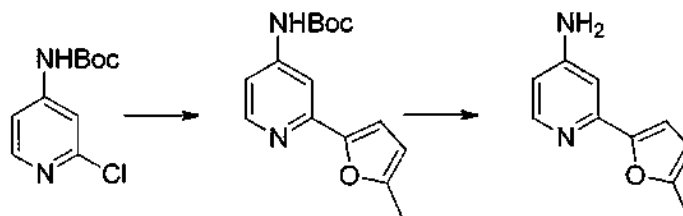
20 TR (min): 0,63

Ejemplo de referencia 142

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 141.

25

[Fórmula 175]



30 (2-(5-metilfuran-2-il)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 275 (M+H)

TR (min): 1,10

2-(5-metilfuran-2-il)piridin-4-amina

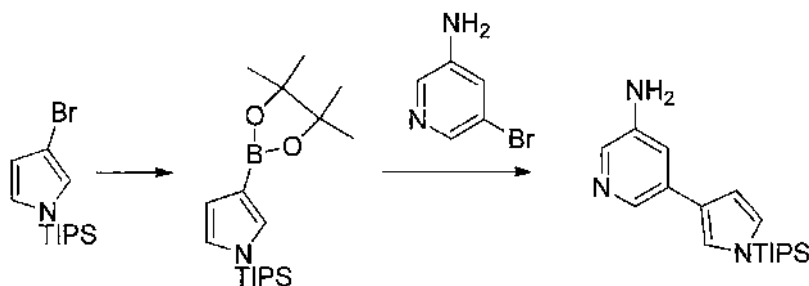
EM (IEN m/z): 175 (M+H)

35 TR (min): 0,59

Ejemplo de referencia 143

[Fórmula 176]

40



1ª etapa

- 5 Se añadieron trietilamina (200 mg), bis(pinacolato)diboro (127 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (100 mg) y dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (17 mg) a una solución de 1,4-dioxano (4 ml) que contenía 3-bromo-1-(triisopropilsilil)pirrol (200 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 10 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 100:1 a 10:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo claro de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol (58 mg).

EM (IEN m/z): 350 (M+H)

TR (min): 2,56 2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

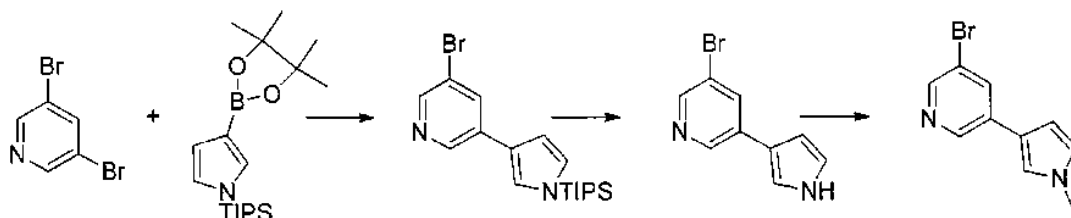
5-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il)piridin-3-amina

EM (IEN m/z): 316 (M+H)

TR (min): 1,43

Ejemplo de referencia 144

[Fórmula 177]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

3-bromo-5-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il)piridina

EM (IEN m/z): 379, 381 (M+H)

TR (min): 2,38

2ª etapa

Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano: 1 ml) a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) que contenía 3-bromo-5-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il)piridina (71 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5:1 a 2:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 3-bromo-5-(1H-pirrol-3-il)piridina (28 mg).

EM (IEN m/z): 223, 225 (M+H)

TR (min): 1,06

3ª etapa

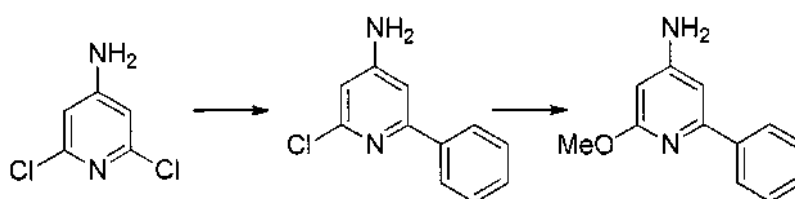
Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite) (6 mg) a una solución de DMF (1 ml) que contenía 3-bromo-5-(1H-pirrol-3-il)piridina (28 mg), seguido de agitación. Se añadió yoduro de metilo (9 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 30:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirrol-3-il)piridina (18 mg).

EM (IEN m/z): 237, 239 (M+H)

TR (min): 1,29

Ejemplo de referencia 145

[Fórmula 178]



1ª etapa

Se añadieron carbonato de cesio (300 mg), ácido fenilborónico (82 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (43 mg) a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) que contenía 4-amino-2,6-dicloropiridina (100 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 8,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 a 6:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 2-cloro-6-fenilpiridin-4-amina (26 mg).

EM (IEN m/z): 205, 207 (M+H)

TR (min): 1,02

2ª etapa

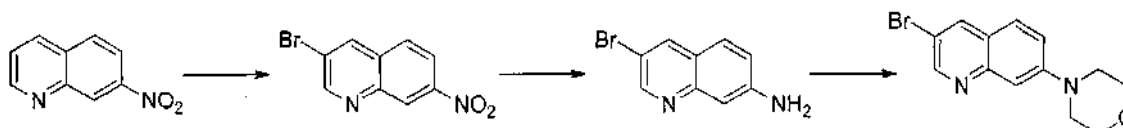
Se añadió metóxido sódico (solución de metanol al 28 %) (1 ml) a una solución de metanol (2 ml) que contenía 2-cloro-6-fenilpiridin-4-amina (26 mg) obtenida en la 1ª etapa a temperatura ambiente, seguido de agitación a 150 °C durante 6,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 50:1 a 6:1), y se obtuvo de esa manera 2-metoxi-6-fenilpiridin-4-amina (6 mg).

EM (IEN m/z): 201 (M+H)

TR (min): 0,64

Ejemplo de referencia 146

[Fórmula 179]



1ª etapa

Se añadió N-bromosuccinimida (360 mg) a una solución de ácido acético (6 ml) que contenía 7-nitroquinolina (700 mg), seguido de agitación a 110 °C durante 3 horas. Se añadió de nuevo N-bromosuccinimida (360 mg), seguido de agitación a 110 °C durante 10 minutos. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se

recogió por filtración un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera 3-bromo-7-nitroquinolina de color pardo claro (660 mg).

EM (IEN m/z): 253, 255 (M+H)

TR (min): 1,44

5

2ª etapa

Se añadieron ácido clorhídrico 12 M (2 ml) y 3-bromo-7-nitroquinolina (660 mg) obtenido en la 1ª etapa a una suspensión de polvo de hierro (3,61 g), etanol (33 ml) y agua (2 ml), seguido de reflujo durante 4 horas.

Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico 6 M (4 ml), seguido de reflujo durante 2,5 horas. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se filtró un precipitado insoluble y se lavó con acetato de etilo.

Posteriormente, el filtrado se recogió, el disolvente se separó por destilación de nuevo a presión reducida. Se añadió una solución acuosa al 28 % de amoníaco a la materia oleosa obtenida y se filtró un precipitado sólido y se lavó con agua.

Después, el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo, se retiró un precipitado insoluble y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Además, se añadió diisopropiléter al sólido obtenido, se recogió por filtración un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera una mezcla de un sólido de color pardo claro de 3-bromo-7-nitroquinolina y 3-bromoquinolin-7-amina (170 mg).

EM (IEN m/z): 223, 225 (M+H)

TR (min): 0,65

20

3ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (92 mg), yoduro sódico (10 mg) y bis(2-cloroetoxi)etano (64 mg) a un tubo que contenía una solución de DMF (0,5 ml) que contenía una porción (50 mg) de la mezcla obtenida en la 2ª etapa y el

tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 130 °C durante 14 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con agua (x 3) y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo =

1:0 a 1:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 4-(3-bromoquinolin-7-il)morfolina (15 mg).

EM (IEN m/z): 278, 280 (M+H)

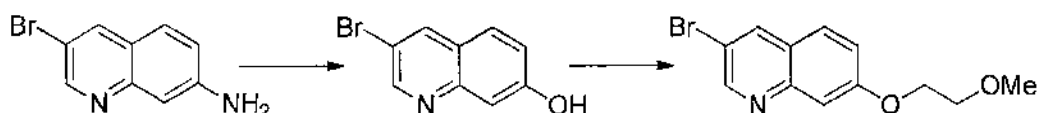
TR (min): 1,45

30

Ejemplo de referencia 147

[Fórmula 180]

35



1ª etapa

40

Una solución al 55 % de ácido sulfúrico (420 ml) que contenía una porción (33 mg) de la mezcla obtenida en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 146 se irradió con microondas (Initiator™, 220 °C, 1 hora, 2,45 GHz, 0-240W). Se añadió agua enfriada con hielo a la solución de reacción y se neutralizó con agua de amoníaco al 28 %, seguido de la extracción con acetato de etilo (x 2). El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color pardo claro de 3-bromoquinolin-7-ol (21 mg).

45

2ª etapa

Se añadieron hidruro sódico (61 % en aceite) y 2-cloroetilmetiléter (6 mg) a una solución de DMF (0,5 ml) que contenía 3-bromoquinolin-7-ol (21 mg) obtenido en la 1ª etapa en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 120 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, se recogió por filtración un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera 3-bromo-7-(2-metoxietoxi)quinolina de color pardo claro (17 mg).

EM (IEN m/z): 282, 284 (M+H)

TR (min): 1,33

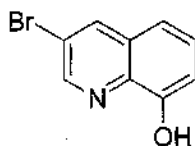
55

Ejemplo de referencia 148-1

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Monatshefte fuer Chemie, 1991, vol. 122, n.º 11, págs. 935-942.

60

[Fórmula 181]



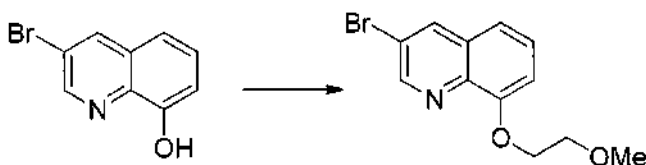
3-bromoquinolin-8-ol

5 Ejemplo de referencia 148-2

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 147.

[Fórmula 182]

10



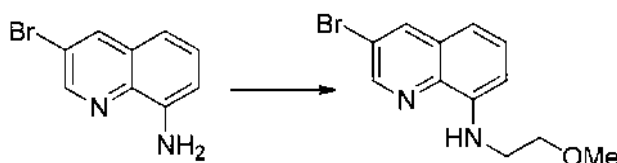
3-bromo-8-(2-metoxietoxi)quinolina

EM (IEN m/z): 282, 284 (M+H)

15 TR (min): 1,25

Ejemplo de referencia 149

[Fórmula 183]



20

Se añadieron carbonato potásico (92 mg) y 2-cloroetilmetiléter (32 mg) a un tubo que contenía una solución de DMF (0,5 ml) que contenía 3-bromoquinolin-8-amina (50 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 110 °C-130 °C durante 22 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con agua (x 3) y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:0 a 1:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo claro de 3-bromo-N-(2-metoxietil)quinolin-8-amina (15 mg).

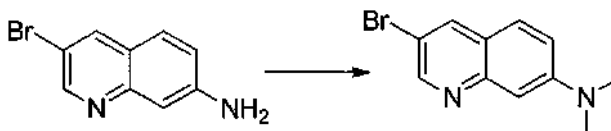
25

EM (IEN m/z): 281, 283 (M+H) TR (min): 1,86

30

Ejemplo de referencia 150

[Fórmula 184]



35

Se añadieron carbonato potásico (92 mg) y dimetilsulfato (100 mg) a una solución de DMF (0,5 ml) que contenía una porción (50 mg) de la mezcla obtenida en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 146, seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas y a 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se retiró materia insoluble, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 9:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de 3-bromo-N,N-dimetilquinolin-7-amina (25 mg).

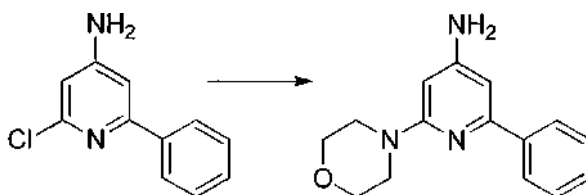
40

EM (IEN m/z): 251, 253 (M+H)

TR (min): 1,42

Ejemplo de referencia 151

[Fórmula 185]



5

Se añadió morfolina (1 ml) a 2-cloro-6-fenilpiridin-4-amina (30 mg), seguido de agitación a 130 °C durante 2 horas y 170 °C durante 4 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió una solución salina al 10 %, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:2), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 2-morfolin-6-fenilpiridin-4-amina (24 mg).

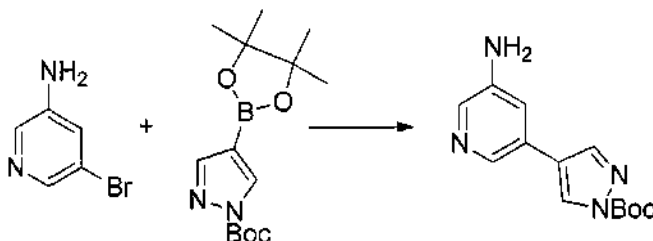
EM (IEN m/z): 256 (M+H)

TR (min): 0,71

15

Ejemplo de referencia 152

[Fórmula 186]



20

Se añadieron agua (0,5 ml), carbonato sódico (92 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (203 mg) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (30 mg) a una solución de tetrahidrofurano (4,5 ml) que contenía 5-bromopiridin-3-amina (100 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 2,75 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 1:0 a 30:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de *tert*-butil-4-(5-aminopiridin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (52 mg).

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

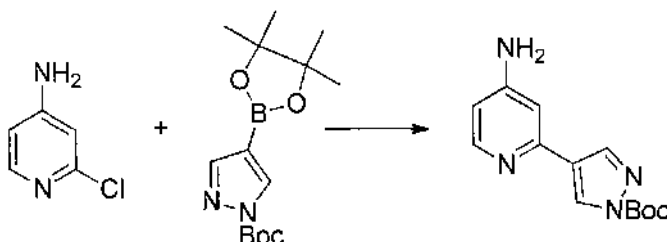
TR (min): 0,75

30

Ejemplo de referencia 153

35 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 152.

[Fórmula 187]



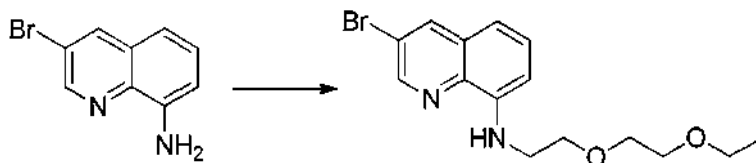
40

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

TR (min): 0,74

Ejemplo de referencia 154

[Fórmula 188]



5

Se añadieron carbonato potásico (69 mg), yoduro sódico (20 mg) y 2-(2-etoxietoxi)etil-4-metilbencenosulfonato (Tetrahedron Letters, 2009, vol. 50, n.º 37, págs. 5231-5234) a un tubo que contenía una solución de DMF (2 ml) que contenía 3-bromoquinolin-8-amina (223 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 130 °C durante 7 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con agua (x 3) y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:7), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo claro de 3-bromo-N-(2-(2-etoxietoxi) etil)quinolin-8-amina (40 mg).

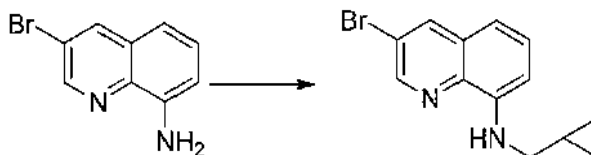
10

EM (IEN m/z): 339, 341 (M+H)
TR (min): 1,82

Ejemplo de referencia 155

20 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 154.

[Fórmula 189]

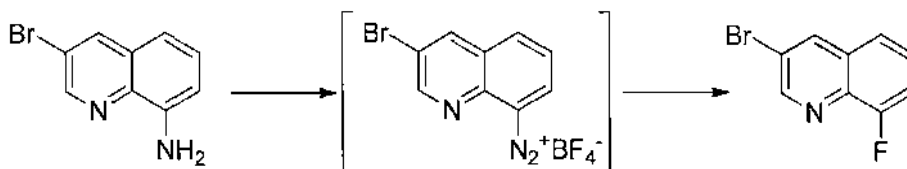


25

3-bromo-N-(ciclopropilmetil)quinolin-8-amina
EM (IEN m/z): 277, 279 (M+H)
TR (min): 2,05

Ejemplo de referencia 156

[Fórmula 190]



35

Una mezcla de 3-bromoquinolin-8-amina (38 mg), una solución acuosa al 48 % de ácido fluorobórico (0,5 ml) y nitrito sódico (16 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió agua en la solución de reacción y se recogió por filtración un precipitado insoluble. Además, el sólido recogido por filtración se disolvió en 1,2-diclorobenceno (1 ml) y se agitó a 130 °C durante 1 hora y a 190 °C durante 0,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con agua (x 2) y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1), y se obtuvo de esa manera 3-bromo-8-fluoroquinolin-8-amina (32 mg).

40

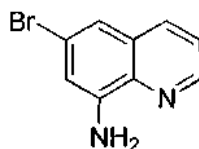
EM (IEN m/z): 226, 228 (M+H)
TR (min): 1,34

45

Ejemplo de referencia 157-1

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Monatshefte fuer Chemie, 1994, vol. 125, n.º 6/7, págs. 723-730.

5 [Fórmula 191]

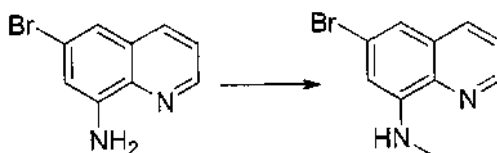


6-bromoquinolin-8-amina

10

Ejemplo de referencia 157-2

[Fórmula 192]



15

Se añadieron carbonato potásico (69 mg), yoduro sódico (5 mg), y dimetil sulfato (31 mg) a una solución de DMF (1 ml) que contenía 6-bromoquinolin-8-amina (37 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 14 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (x 3) y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1), y se obtuvo de esa manera 6-bromo-N-metilquinolin-8-amina (17 mg).

20

EM (IEN m/z): 237, 239 (M+H)

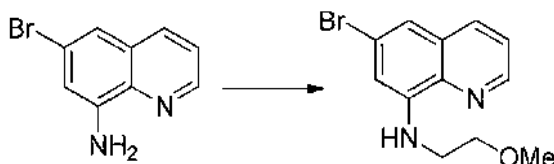
25

TR (min): 1,68

Ejemplo de referencia 158

[Fórmula 193]

30



Se añadieron carbonato potásico (69 mg), yoduro sódico (5 mg) y cloruro de 2-metoxietilo (24 mg) a una solución de DMF (1 ml) que contenía 6-bromoquinolin-8-amina (37 mg), seguido de agitación a 140 °C durante 12 horas. Además, se añadieron carbonato de cesio (160 mg), yoduro sódico (20 mg), N,N-dimetil-4-aminopiridina (100 mg) y cloruro de 2-metoxietilo (120 mg), seguido de agitación a 160 °C durante 4,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con agua (x 3) y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó 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), y se obtuvo de esa manera 6-bromo-N-(2-metoxietil)quinolin-8-amina (10 mg).

35

EM (IEN m/z): 281, 283 (M+H)

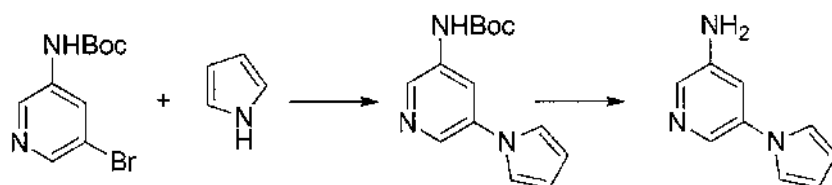
40

TR (min): 1,68

Ejemplo de referencia 159

[Fórmula 194]

45



1ª etapa

- 5 Se añadieron carbonato de cesio (214 mg), pirrol (30 mg), Xantphos (63 mg) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg) a una solución de 1,4-dioxano (5 ml) que contenía (5-bromopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 8 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida,
- 10 el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5:1 a 1:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de (5-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (36 mg).

EM (IEN m/z): 260 (M+H)

TR (min): 1,38

15

2ª etapa

- Se añadió TFA (1 ml) a una solución de cloroformo (1 ml) que contenía (5-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (36 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se añadió a una mezcla de cloroformo, agua y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color pardo claro de 5-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-amina (23 mg).

EM (IEN m/z): 160 (M+H)

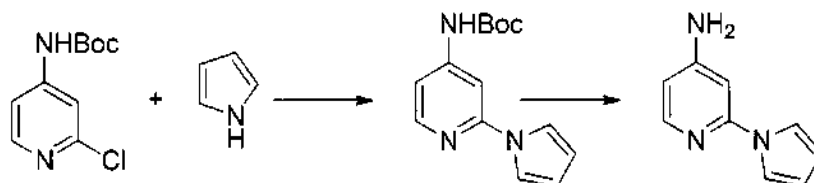
25 TR (min): 0,52

Ejemplo de referencia 160

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 159.

30

[Fórmula 195]



- 35 (2-(1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 260 (M+H)

TR (min): 1,55

2-(1H-pirrol-1-il)piridin-4-amina

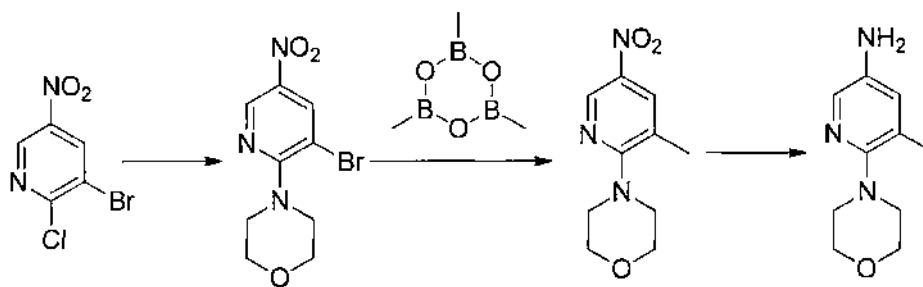
EM (IEN m/z): 160 (M+H)

40 TR (min): 0,48

Ejemplo de referencia 161

[Fórmula 196]

45



1ª etapa

- 5 Se añadieron trietilamina (191 mg) y morfolina (120 mg) a una solución de tetrahidrofurano (4 ml) que contenía 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (300 mg), seguido de agitación durante 40 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 1:0 a 3:1), y se
- 10 obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 4-(3-bromo-5-nitropiridin-2-il)morfolina (346 mg).
EM (IEN m/z): 288, 290 (M+H)
TR (min): 1,37

2ª etapa

- 15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.
4-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)morfolina
EM (IEN m/z): 224 (M+H)
TR (min): 1,20

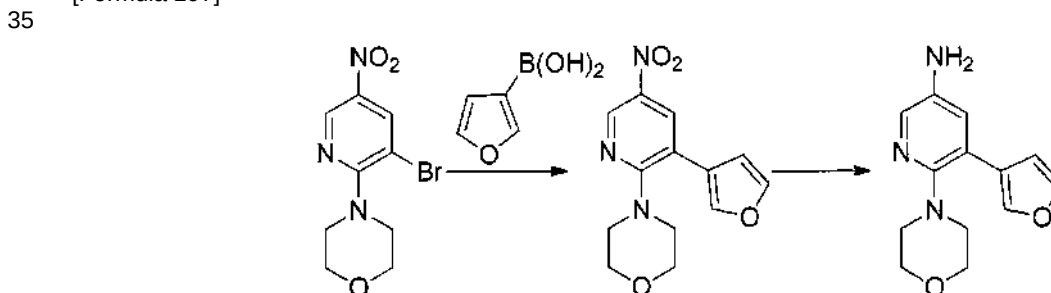
3ª etapa

- Una solución de metanol (20 ml) que contenía 4-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)morfolina (67 mg) se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (temperatura ambiente; 0,1 MPa (1 bar); caudal: 1 ml/min; Pd al 10 %/C) usando H-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color púrpura de 5-metil-6-morfolinipiridin-3-amina (52,4 mg).
- 25 EM (IEN m/z): 194 (M+H)
TR (min): 0,46

Ejemplo de referencia 162

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 161.

[Fórmula 197]



4-(3-(furan-3-il)-5-nitropiridin-2-il)morfolina

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

40 TR (min): 1,42

5-(furan-3-il)-6-morfolinipiridin-3-amina

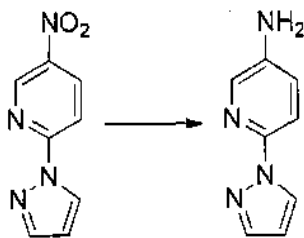
EM (IEN m/z): 246 (M+H)

TR (min): 0,68

Ejemplo de referencia 163

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 161.

[Fórmula 198]



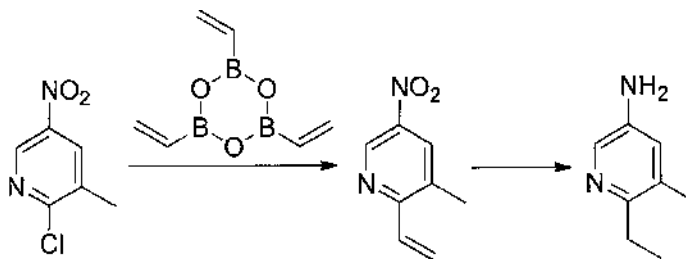
5 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina
EM (IEN m/z): 161 (M+H)
TR (min): 0,67

Ejemplo de referencia 164

10

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 161.

[Fórmula 199]



15

3-metil-5-nitro-2-vinilpiridina
EM (IEN m/z): 165 (M+H)
TR (min): 1,36

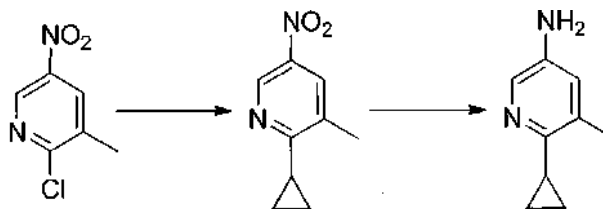
20 6-etil-5-metilpiridin-3-amina
EM (IEN m/z): 137 (M+H)
TR (min): 0,47

Ejemplo de referencia 165

25

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 161.

[Fórmula 200]



30

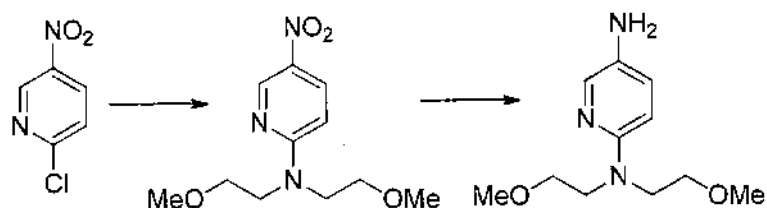
2-ciclopropil-3-metil-5-nitropiridina
EM (IEN m/z): 179 (M+H)
TR (min): 1,56

35 6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-amina
EM (IEN m/z): 149 (M+H)
TR (min): 0,52

Ejemplo de referencia 166

40

[Fórmula 201]



1ª etapa

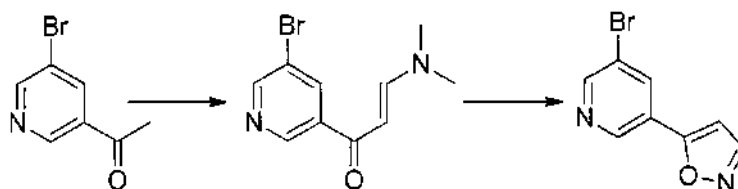
- 5 Se añadieron carbonato potásico (262 mg) y bis(2-metoxietil)amina (840 mg) a una solución de DMF (2 ml) que contenía 2-cloro-5-nitropiridina (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua (15 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió por filtración materia insoluble, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de N,N-bis(2-metoxietil)-5-nitropiridin-2-amina (117 mg).
- 10 EM (IEN m/z): 256 (M+H)
TR (min): 1,26

2ª etapa

- 15 Una solución de acetato de etilo/metanol (10 ml/5 ml) que contenía N,N-bis(2-metoxietil)-5-nitropiridin-2-amina (20 mg) obtenida en la 1ª etapa se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (temperatura ambiente; 0,1 MPa (1 bar); caudal: 1 ml/min; Pd al 10 %/C) usando H-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color melocotón claro de N²,N²-bis(2-metoxietil)piridin-2,5-diamina (18 mg).
- 20 EM (IEN m/z): 226 (M+H)
TR (min): 0,47

Ejemplo de referencia 167

- 25 [Fórmula 202]



1ª etapa

- 30 Una solución de N,N-dimetilformamida dimetilacetil (2 ml) que contenía 1-(5-bromopiridin-3-il)etanona (100 mg) (documento WO2009/87224 A1) se agitó a 100 °C durante 5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 1-(5-bromopiridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-eno-1-ona.
- 35 EM (IEN m/z): 255, 257 (M+H)
TR (min): 0,89

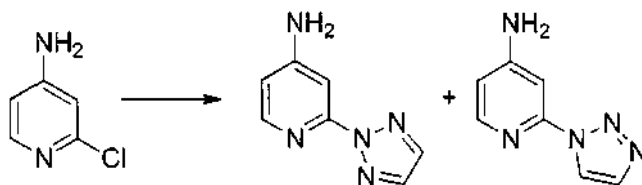
2ª etapa

- 40 Se añadió clorhidrato de hidroxiamina (42 mg) a una solución de metanol (2 ml) que contenía 1-(5-bromopiridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-eno-1-ona obtenida en la 1ª etapa, seguido de reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo obtenido, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:3), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 5-(5-bromopiridin-3-il)isoxazol (59,5 mg).
- 45 EM (IEN m/z): 225, 227 (M+H)
TR (min): 1,10

50

Ejemplo de referencia 168

[Fórmula 203]



5

Se añadieron carbonato de cesio (1,9 g) y 1H-1,2,3-triazol (540 mg) a un tubo que contenía una solución de DMF (2 ml) que contenía 2-cloropiridin-4-amina (500 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 180 °C durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:3 a 0:1), y se obtuvieron de esa manera un sólido de color blanco de 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-4-amina (75,7 mg) y materia oleosa de color pardo de 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (25,1 mg).

10

15 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-4-amina

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,06 (s, 2H), 7,95 (d, 1H, 5,4 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,54 (dd, 1H, J = 1,8, 5,4 Hz), 6,49 (a, 2H)

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

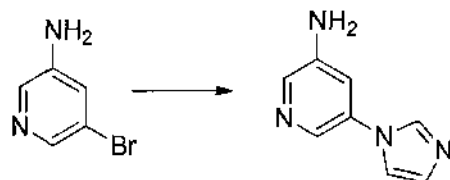
20

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,70 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,60 (a, 2H), 6,57 (dd, 1H, J = 2,1, 5,4 Hz)

Ejemplo de referencia 169

[Fórmula 204]

25



Se añadieron imidazol (42 mg), carbonato de cesio (340 mg), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (74 mg) y yoduro de cobre (50 mg) a un tubo que contenía una solución de N,N-dimetilacetamida (2 ml) que contenía 5-bromopiridin-3-amina (90 mg) en una atmósfera de nitrógeno y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 150 °C durante 14,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 1:0 a 10:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color pardo de 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina (25,8 mg).

30

35

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

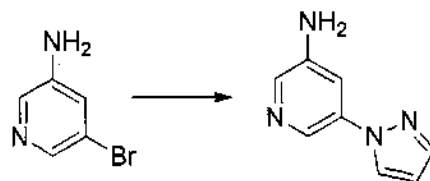
TR (min): 0,19

Ejemplo de referencia 170

40

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 169.

[Fórmula 205]



45

5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

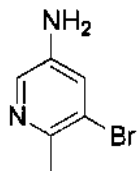
EM (IEN m/z): 161 (M+H)

TR (min): 0,38

Ejemplo de referencia 171

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

[Fórmula 206]



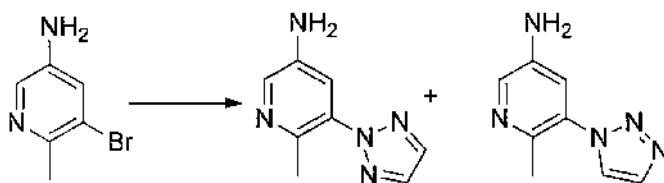
- 10 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina

Ejemplo de referencia 172

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 169.

15

[Fórmula 207]



- 20 6-metil-5-(1H-1,2,3 -triazol-1-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)

- 25 6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

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

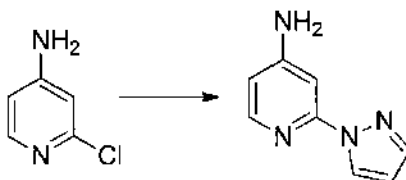
TR (min): 0,20, 0,27

Ejemplo de referencia 173

30

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 169.

[Fórmula 208]



35

2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-amina

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

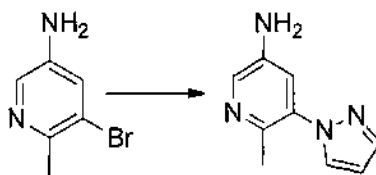
TR (min): 0,36

40

Ejemplo de referencia 174

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 169.

45 [Fórmula 209]



6-metil-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

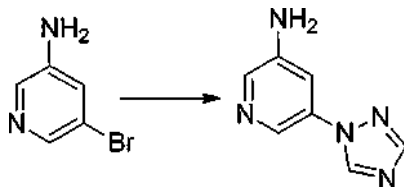
EM (IEN m/z): 175 (M+H)

5 TR (min): 0,42

Ejemplo de referencia 175

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 169.

[Fórmula 210]



15 5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina

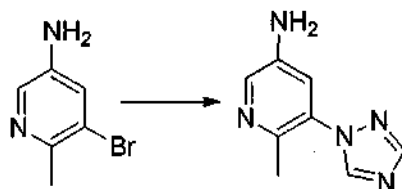
EM (IEN m/z): 162 (M+H)

TR (min): 0,27

Ejemplo de referencia 176

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 169.

[Fórmula 211]



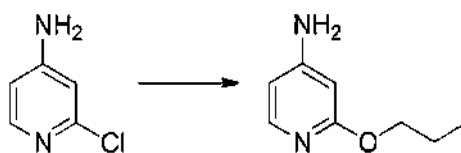
25 6-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina

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

TR (min): 0,27

30 Ejemplo de referencia 178

[Fórmula 212]



35 Se añadió hidróxido sódico (311 mg) a un tubo que contenía una solución de n-propanol (2 ml) que contenía 2-cloropiridin-4-amina (200 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 150 °C durante 5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con tolueno. El
40 producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel

de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 7:3 a 2:3), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo de 2-propoxipiridin-4-amina (200 mg).

EM (IEN m/z): 153 (M+H)

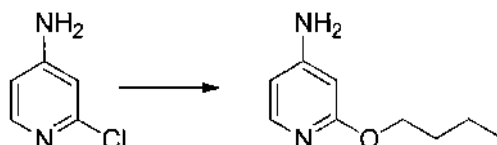
TR (min): 0,48

5

Ejemplo de referencia 179

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 178.

10 [Fórmula 213]



2-butoxipiridin-4-amina

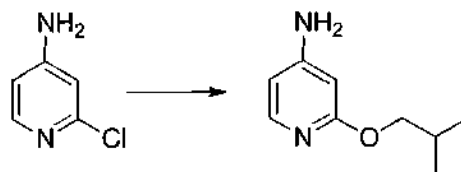
15 EM (IEN m/z): 167 (M+H)

TR (min): 0,59

Ejemplo de referencia 180

20 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 178.

[Fórmula 214]



25

2-isobutoxipiridin-4-amina

EM (IEN m/z): 167 (M+H)

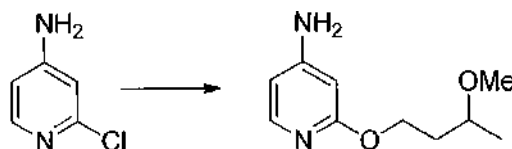
TR (min): 0,58

30 Ejemplo de referencia 181

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 178.

[Fórmula 215]

35



2-(3-metoxibutil)piridin-4-amina

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

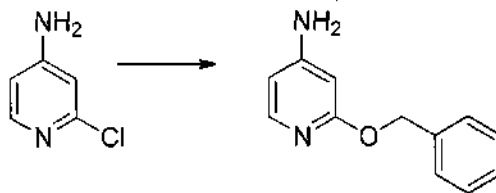
TR (min): 0,51

Ejemplo de referencia 182

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 178.

45

[Fórmula 216]



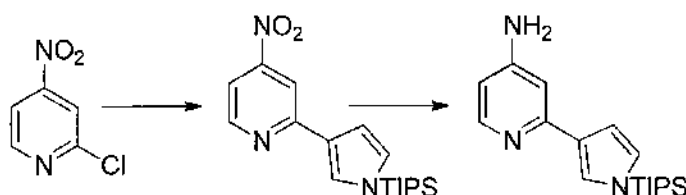
2-(benziloxy)piridin-4-amina

EM (IEN m/z): 201 (M+H)

TR (min): 0,65

Ejemplo de referencia 183

[Fórmula 217]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

4-nitro-2-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il)piridina

EM (IEN m/z): 346 (M+H)

TR (min): 2,26 2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 161.

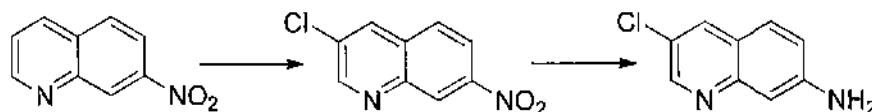
2-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il)piridin-4-amina

EM (IEN m/z): 316 (M+H)

TR (min): 1,42

Ejemplo de referencia 184

[Fórmula 218]



1ª etapa

Se añadió N-clorosuccinimida (45 mg) se añadió a una solución de ácido acético (0,5 ml) que contenía 7-nitroquinolina (39 mg), seguido de agitación a 160 °C durante 0,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, se purificó un precipitado insoluble por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:1), y se obtuvo de esa manera 3-cloro-7-nitroquinolina (12 mg).

EM (IEN m/z): 209, 211 (M+H)

TR (min): 1,37

2ª etapa

Se añadieron cloruro de amonio (19 mg) y polvo de hierro (19 mg) a una solución de etanol que contenía 3-cloro-7-nitroquinolina (12 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 0:1), y se obtuvo de esa manera 3-cloroquinolin-7-amina (7 mg).

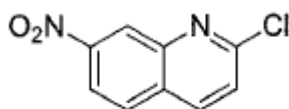
EM (IEN m/z): 179, 181 (M+H)

TR (min): 0,61

Ejemplo de referencia 185

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Journal of Medicinal Chemistry, 1988, vol. 31, n.º 7, págs. 1347-1351.

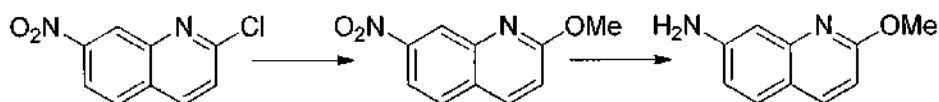
[Fórmula 219]



2-cloro-7-nitroquinolina

Ejemplo de referencia 186

[Fórmula 220]



1ª etapa

Se añadió metóxido sódico (solución de metanol al 28 %) (50 mg) a una solución de DMF (1 ml) que contenía 2-cloro-7-nitroquinolina (42 mg), seguido de agitación a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, se lavó con agua un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera 2-metoxi-7-nitroquinolina (33 mg).

2ª etapa

Una solución de metanol (10 ml) que contenía 2-metoxi-7-nitroquinolina (33 mg) obtenida en la 1ª etapa se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (60 °C; 5 MPa (50 bar); caudal: 1 ml/min; Pd al 10 %/C) usando H-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color púrpura de 2-metoxiquinolin-7-amina (28 mg).

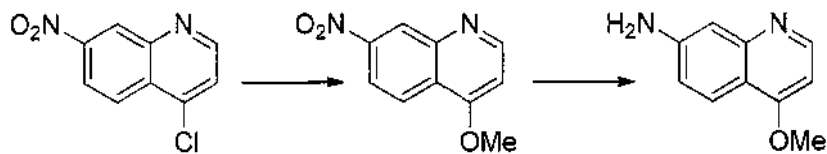
EM (IEN m/z): 175 (M+H)

TR (min): 0,55

Ejemplo de referencia 187

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 186.

[Fórmula 221]



4-metoxiquinolin-7-amina

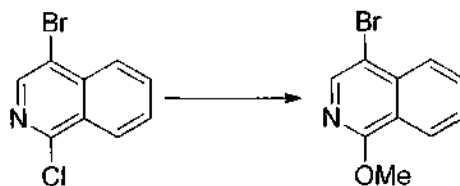
EM (IEN m/z): 175 (M+H)

TR (min): 0,54

Ejemplo de referencia 188

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 186.

[Fórmula 222]

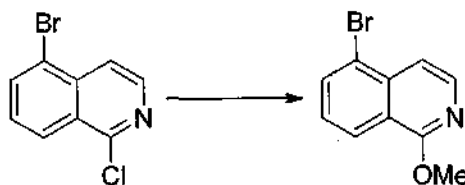


4-bromo-1-metoxiisoquinolina
EM (IEN m/z): 238, 240 (M+H)
TR (min): 1,82

Ejemplo de referencia 189

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 186.

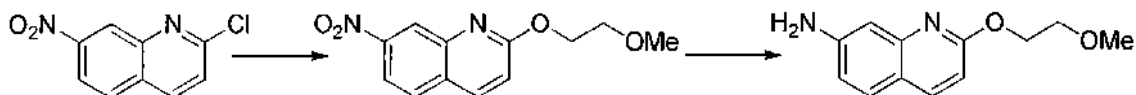
[Fórmula 223]



5-bromo-1-metoxiisoquinolina
EM (IEN m/z): 238, 240 (M+H)
TR (min): 1,76

Ejemplo de referencia 190

[Fórmula 224]



1ª etapa

Se añadieron hidruro sódico (61 % en aceite) (4 mg) y metoxietanol (30 µl) a una solución de DMF (1,3 ml) que contenía 2-cloro-7-nitroquinolina (30 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 0,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y se recogió por filtración un precipitado sólido.

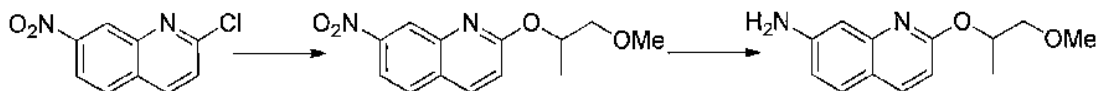
Una solución de metanol (10 ml) que contenía el sólido obtenido en la 1ª etapa se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (60 °C; 5 MPa (50 bar); caudal: 2 ml/min; Pd al 10 %/C) usando H-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera 2-(2-metoxietoxi)quinolin-7-amina (24 mg).

EM (IEN m/z): 219 (M+H)
TR (min): 0,64

Ejemplo de referencia 191

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 225]



2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)quinolin-7-amina
EM (IEN m/z): 233 (M+H)

TR (min): 0,72

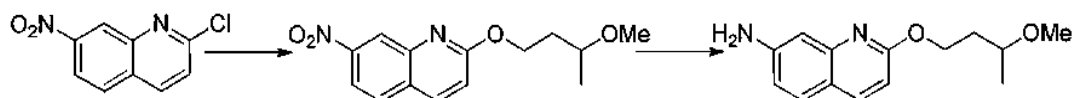
Ejemplo de referencia 192

5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 226]

2ª etapa

10



2-(3-metoxibutoxi)-quinolin-7-amina

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

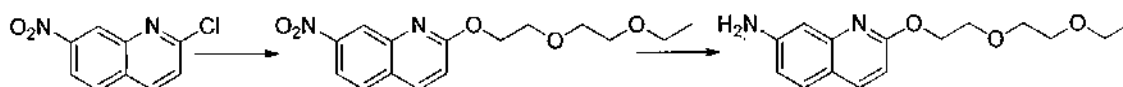
15 TR (min): 0,81

Ejemplo de referencia 193

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

20

[Fórmula 227]



25 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)-quinolin-7-amina

EM (IEN m/z): 277 (M+H)

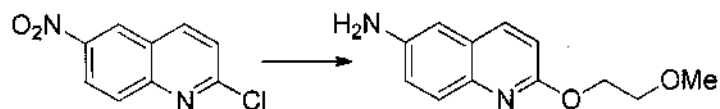
TR (min): 0,79

Ejemplo de referencia 194

30

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 228]



35

2-(2-metoxietoxi)quinolin-6-amina

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

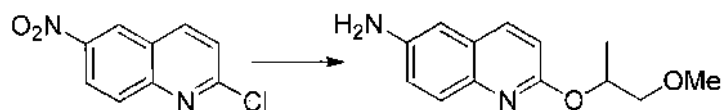
TR (min): 0,67

40

Ejemplo de referencia 195

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

45 [Fórmula 229]



50 2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)quinolin-6-amina

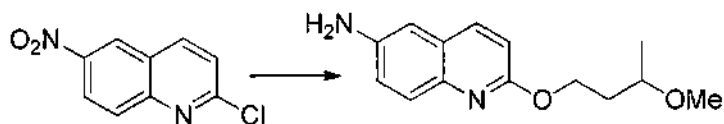
EM (IEN m/z): 233 (M+H)

TR (min): 0,82

Ejemplo de referencia 196

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 230]



2-(3-metoxibutoxi)quinolin-6-amina

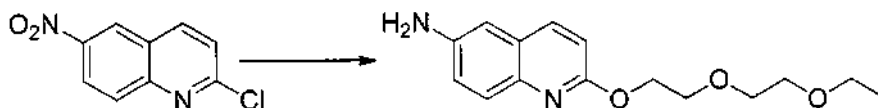
EM (IEN m/z): 247 (M+H)

TR (min): 1,68

Ejemplo de referencia 197

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 231]



2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)quinolin-6-amina

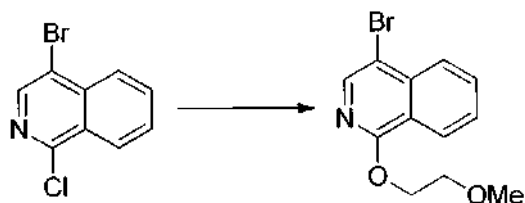
EM (IEN m/z): 277 (M+H)

TR (min): 0,82

Ejemplo de referencia 198

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 232]



4-bromo-1-(2-metoxietoxi)isoquinolina

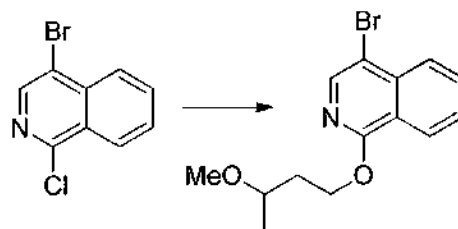
EM (IEN m/z): 282, 284 (M+H)

TR (min): 2,25

Ejemplo de referencia 199

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 233]



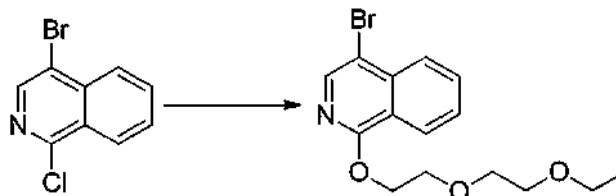
4-bromo-1-(3-metoxibutoxi)isoquinolina

EM (IEN m/z): 310 (M+H)
TR (min): 2,00

Ejemplo de referencia 200

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 234]

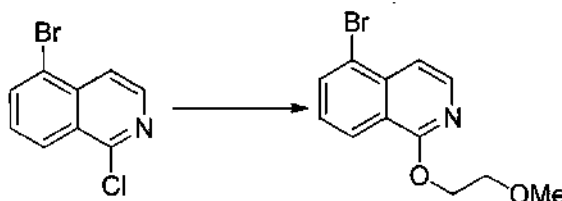


4-bromo-1-(2-(2-etoxyetoxy)etoxy)isoquinolina
EM (IEN m/z): 340, 342 (M+H)
TR (min): 1,82

Ejemplo de referencia 201

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 235]

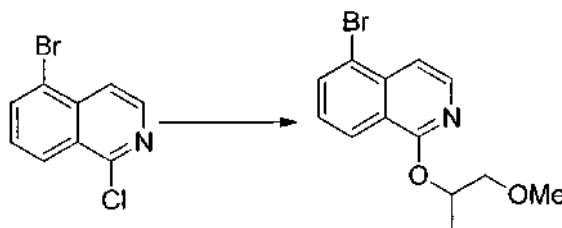


5-bromo-1-(2-metoxietoxy)isoquinolina
EM (IEN m/z): 282, 284 (M+H)
TR (min): 1,67

Ejemplo de referencia 202

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 236]

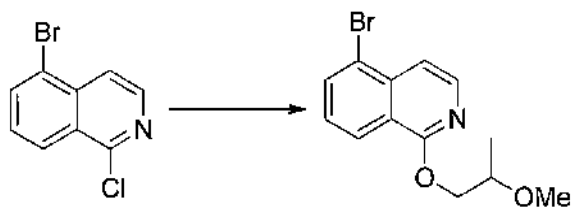


5-bromo-1-(2-metoxipropan-2-il)oxi)isoquinolina
EM (IEN m/z): 296, 298 (M+H)
TR (min): 1,87

Ejemplo de referencia 203

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 237]



5-bromo-1-(2-metoxipropoxi)isoquinolina

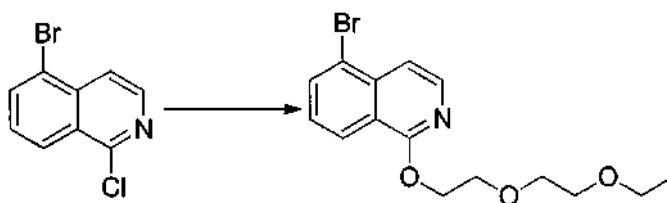
EM (IEN m/z): 209, 210 (M+H)

TR (min): 1,37

Ejemplo de referencia 204

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 238]



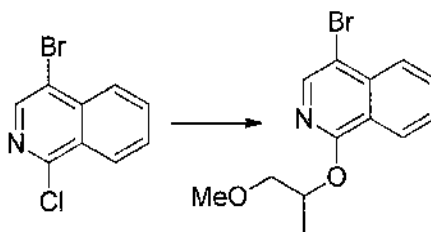
5-bromo-1-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)isoquinolina

EM (IEN m/z): 340, 342 (M+H)

Ejemplo de referencia 205

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 239]



4-bromo-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)isoquinolina

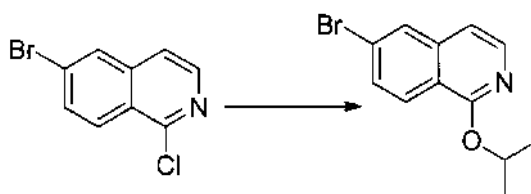
EM (IEN m/z): 296, 298 (M+H)

TR (min): 1,93

Ejemplo de referencia 206

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 240]



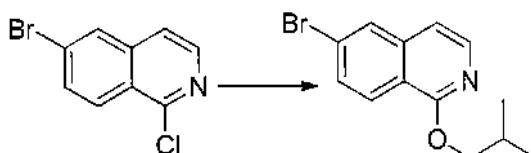
6-bromo-1-isopropoxiisoquinolina
EM (IEN m/z): 266, 268 (M+H)
TR (min): 2,07

5 Ejemplo de referencia 207

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 241]

10



6-bromo-1-isobutoxiisoquinolina
EM (IEN m/z): 280, 282 (M+H)
TR (min): 2,18

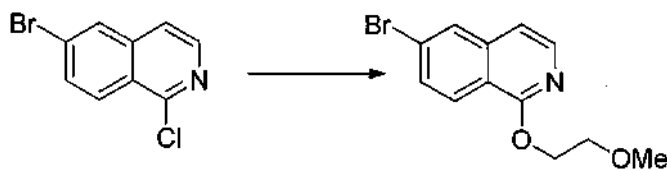
15

Ejemplo de referencia 208

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

20

[Fórmula 242]



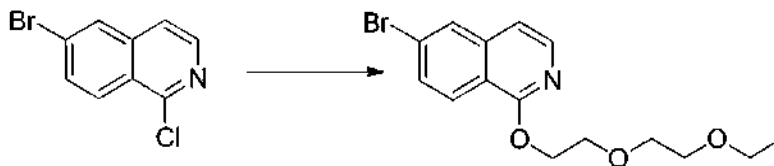
25 6-bromo-1-(2-metoxietoxi)isoquinolina
EM (IEN m/z): 282, 284 (M+H)
TR (min): 1,64

Ejemplo de referencia 209

30

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 243]



35

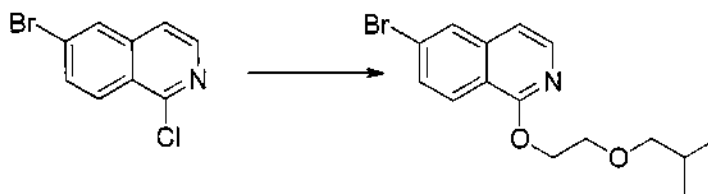
6-bromo-1-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)isoquinolina
EM (IEN m/z): 340, 342 (M+H)
TR (min): 1,73

40

Ejemplo de referencia 210

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

45 [Fórmula 244]



6-bromo-1-(2-isobutoxyethoxy)isoquinolina

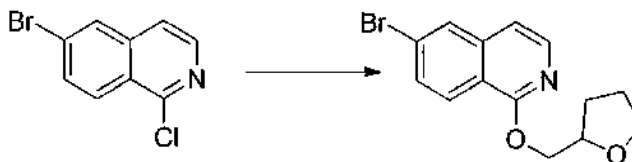
EM (IEN m/z): 324, 326 (M+H)

TR (min): 2,11

Ejemplo de referencia 211

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 245]



6-bromo-1-((tetrahydrofurano-2-yl)methoxy)isoquinolina

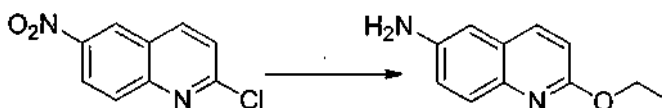
EM (IEN m/z): 308, 310 (M+H)

TR (min): 1,73

Ejemplo de referencia 212

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 246]



2-etoxiquinolin-6-amina

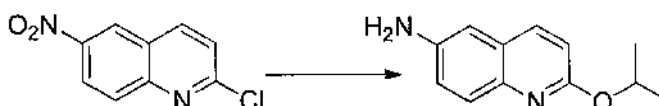
EM (IEN m/z): 189 (M+H)

TR (min): 0,77

Ejemplo de referencia 213

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 247]



2-isopropoxiquinolin-6-amina

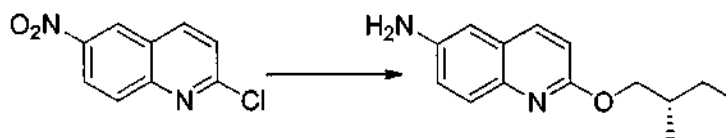
EM (IEN m/z): 203 (M+H)

TR (min): 0,92

Ejemplo de referencia 214

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 248]

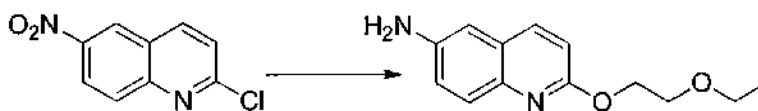


5 (S)-2-(2-metilbutoxi)quinolin-6-amina
EM (IEN m/z): 231 (M+H)
TR (min): 1,34

Ejemplo de referencia 215

10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 249]

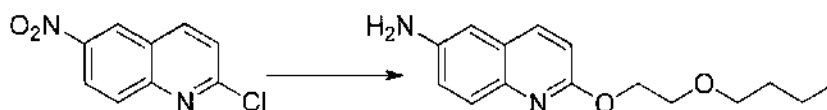


15 2-(2-etoxietoxi)quinolin-6-amina
EM (IEN m/z): 233 (M+H)
TR (min): 0,80

20 Ejemplo de referencia 216

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

25 [Fórmula 250]

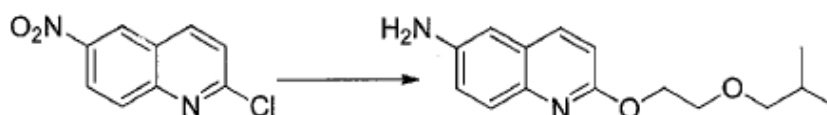


30 2-(2-butoxietoxi)quinolin-6-amina
EM (IEN m/z): 261 (M+H)
TR (min): 1,19

Ejemplo de referencia 217

35 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 251]

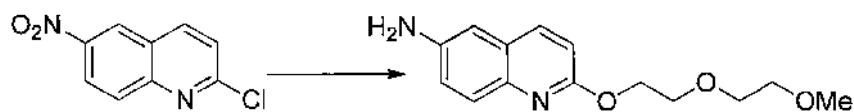


40 2-(2-isobutoxietoxi)quinolin-6-amina
EM (IEN m/z): 261 (M+H)
TR (min): 1,21

45 Ejemplo de referencia 218

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 252]

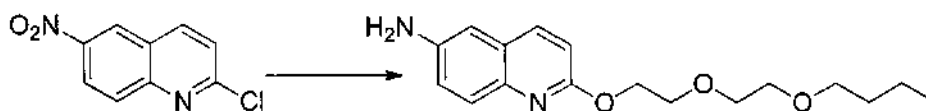


- 5 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinolin-6-amina
EM (IEN m/z): 263 (M+H)
TR (min): 0,70

Ejemplo de referencia 219

- 10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 253]

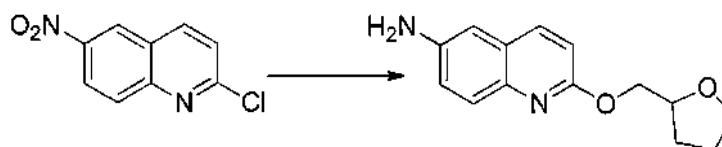


- 15 2-(2-(2-butoxietoxi)etoxi)quinolin-6-amina
EM (IEN m/z): 305 (M+H)
TR (min): 1,17

- 20 Ejemplo de referencia 220

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

- 25 [Fórmula 254]

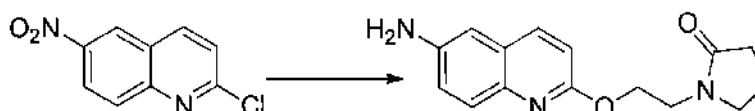


- 30 2-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)quinolin-6-amina
EM (IEN m/z): 245 (M+H)
TR (min): 0,78

Ejemplo de referencia 221

- 35 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 255]

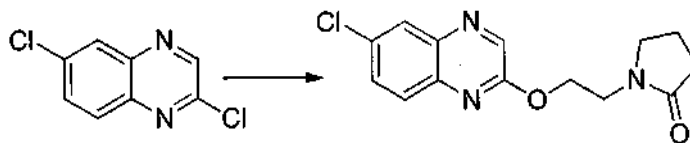


- 40 1-(2-((6-aminoquinolin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona
EM (IEN m/z): 272 (M+H)
TR (min): 0,64

- 45 Ejemplo de referencia 222

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 190.

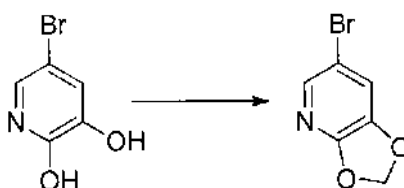
[Fórmula 256]



- 5 1-(2-((6-cloroquinoxalin-2-il)oxi)etil)pirrolidin-2-ona
EM (IEN m/z): 292, 294 (M+H)
TR (min): 1,25

Ejemplo de referencia 223

[Fórmula 257]

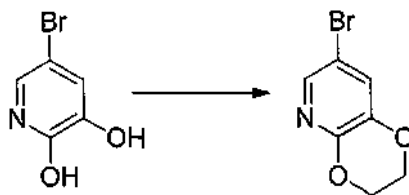


- 15 Se añadieron dibromometano (91 mg) y carbonato de cesio (380 mg) a un tubo que contenía una solución de DMF (4 ml) que contenía 5-bromopiridin-2,3-diol (100 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 100 °C-110 °C durante 8 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 50:1 a 4:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color pardo de 5-bromo-[1,3]dioxolo[4,5-b]piridina (13,8 mg).
20 EM (IEN m/z): 202, 204 (M+H)
TR (min): 1,09

25 Ejemplo de referencia 224

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 223.

[Fórmula 258]



- 7-bromo-2,3-dihidro-[1,4] dioxino [2,3-b]piridina
EM (IEN m/z): 216, 218 (M+H)
35 TR (min): 1,08

Ejemplo de referencia 225

[Fórmula 259]



Se añadió etóxido sódico (solución de etanol al 20 %, 112 mg) a una solución de DMF (0,5 ml) que contenía 6-bromo-1-cloroisoquinolina (40 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, y se obtuvo de esa manera 6-bromo-1-etoxiisoquinolina (31 mg).

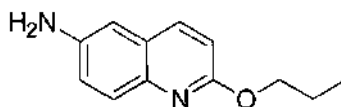
EM (IEN m/z): 252, 254 (M+H)

TR (min): 1,91

10 Ejemplo de referencia 226

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Chem. Abstr. 1960, pág. 17397.

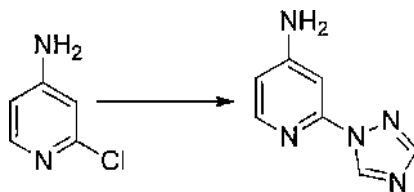
[Fórmula 260]



2-propoxiquinolin-6-amina

20 Ejemplo de referencia 227

[Fórmula 261]



Se añadieron 1H-1,2,4-triazol (540 mg), carbonato de cesio (1,9 g), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (74 mg) y yoduro de cobre (50 mg) a un tubo que contenía una solución de DMF (5 ml) que contenía 2-cloropiridin-4-amina (500 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 150 °C durante 14,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 1:0 a 10:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color pardo de 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-4-amina (25,8 mg).

EM (IEN m/z): 162 (M+H)

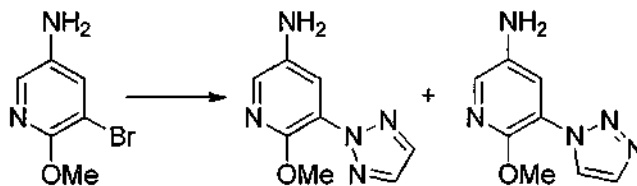
TR (min): 0,30

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 9,20 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,55 (a, 2H), 6,51 (dd, 1H, J = 1,8, 5,1 Hz)

Ejemplo de referencia 228

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 227.

[Fórmula 262]



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 = 2,4 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 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)

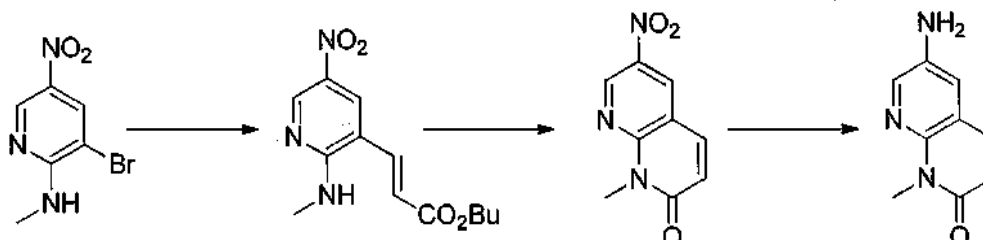
TR (min): 0,56

RMN ^1H (CDCl_3 , 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 229

5

[Fórmula 263]



10 1ª etapa

Se añadieron trietilamina (32 μl), acrilato de n-butilo (33 μl), tri(o-toluil)fosfina (24 mg) y acetato de paladio (5 mg) a un tubo que contenía una solución de DMF (3 ml) que contenía 3-bromo-N-metil-5-nitropiridin-2-amina (45 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 100 °C durante 8 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadieron de nuevo acrilato de n-butilo (33 μl), tri(o-toluil)fosfina (24 mg) y acetato de paladio (5 mg) al tubo y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 100 °C durante 9 horas. Además, la solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 16:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 3-(2-(metilamino)-5-nitropiridin-3-il)acrilato de n-butilo (44 mg).

EM (IEN m/z): 280 (M+H), 278 (M-H)

TR (min): 1,62

25 2ª etapa

Se añadió metóxido sódico 5 M (solución de metanol) (0,5 ml) a una solución de metanol (2 ml) que contenía 3-(2-(metilamino)-5-nitropiridin-3-il)acrilato de n-butilo (43 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de reflujo durante 3,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 a 2:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 1-metil-6-nitro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (24 mg).

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

TR (min): 0,94

3ª etapa

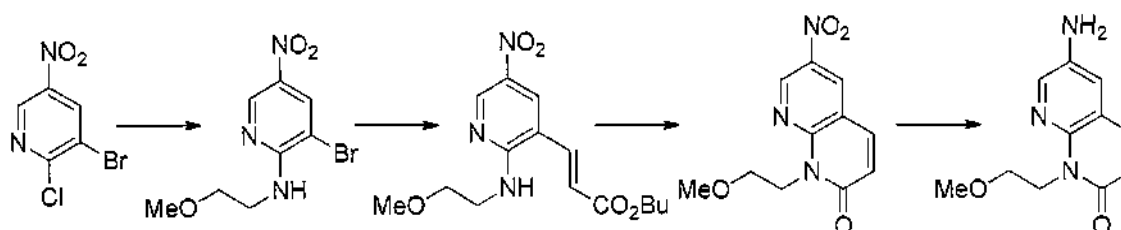
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 161.

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

TR (min): 0,49

Ejemplo de referencia 230

45 [Fórmula 264]



1ª etapa

Se añadieron trietilamina (53 µl) y 2-metoxietilamina (23 mg) a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) que contenía 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (60 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió

agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 6:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de 3-bromo-N-(2-metoxietil)-5-nitropiridin-2-amina (93,5 mg).

2ª, 3ª y 4ª etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 1ª, 2ª y 3ª etapas del Ejemplo de referencia 229.

3-(2-((2-metoxietil)amino)-5-nitropiridin-3-il)acrilato de butilo
EM (IEN m/z): 324 (M+H)
TR (min): 1,67

1-(2-metoxietil)-6-nitro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

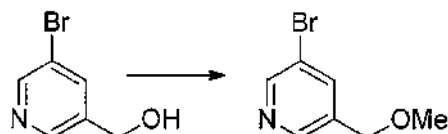
EM (IEN m/z): 250 (M+H)
TR (min): 1,01

6-amino-1-(2-metoxietil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

EM (IEN m/z): 220 (M+H)
TR (min): 0,57

Ejemplo de referencia 231

[Fórmula 265]



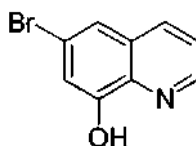
Se añadió hidruro sódico (61 % en aceite) (11 mg) a una solución de DMF (0,9 ml) que contenía (5-bromopiridin-3-il)metanol (34 mg) en refrigeración con hielo, seguido a agitación durante 1 hora. Después, Se añadió yoduro de metilo (17 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. Tras ello, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó 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 se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de 3-bromo-5-(metoximetil)piridina (26,5 mg).

EM (IEN, m/z): 202, 204 (M+H)
TR (min): 0,97

Ejemplo de referencia 232

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Journal of the American Chemical Society, 2005, vol. 127, n.º 1, págs. 74-75.

[Fórmula 266]

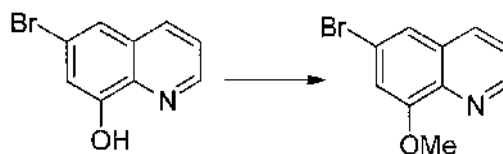


6-bromoquinolin-8-ol

Ejemplo de referencia 233

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 231.

[Fórmula 267]

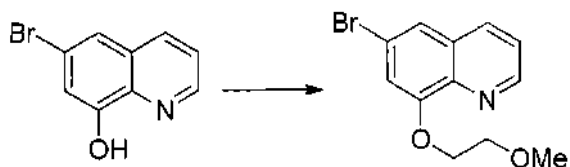


5 6-bromo-8-metoxiquinolina
EM (IEN m/z): 238, 240 (M+H)
TR (min): 1,68

Ejemplo de referencia 234

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 231.

[Fórmula 268]

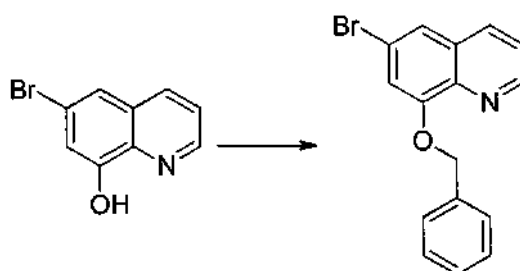


15 6-bromo-8-(2-metoxietoxi)quinolina
EM (IEN m/z): 281, 283 (M+H)
TR (min): 0,98

Ejemplo de referencia 235

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 231.

[Fórmula 269]

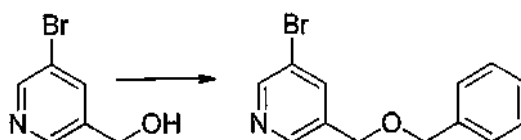


30 8-(benciloxi)-6-bromoquinolina
EM (IEN m/z): 314, 316 (M+H)
TR (min): 1,49

Ejemplo de referencia 236

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 231.

[Fórmula 270]



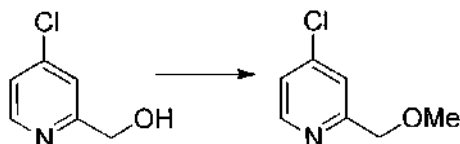
3-((benciloxi)metil)-5-bromopiridina
 EM (IEN, m/z): 278, 280 (M+H)
 TR (min): 1,55

5 Ejemplo de referencia 237

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 231.

[Fórmula 271]

10



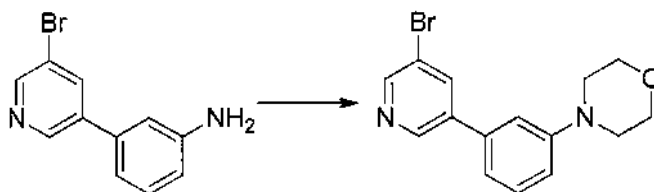
4-cloro-2-(metoximetil)piridina
 EM (IEN, m/z): 158, 160 (M+H)
 TR (min): 0,84

15

Ejemplo de referencia 238

[Fórmula 272]

20



Se añadieron trietilamina (70 μ l) y bis(2-bromoetil)éter (28 μ l) a una solución de DMF (2 ml) que contenía 3-(5-bromopiridin-3-il)anilina (50 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 3,5 horas. Se añadió bis(2-bromoetil)éter (30 μ l), seguido de agitación a 80 °C durante 3 horas. Se añadió de nuevo bis(2-bromoetil)éter (30 μ l), seguido de agitación a 80 °C durante 4,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 10:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 4-(3-(5-bromopiridin-3-il)fenil)morfolina (12,3 mg).
 EM (IEN m/z): 319, 321 (M+H)
 TR (min): 1,47

25

30

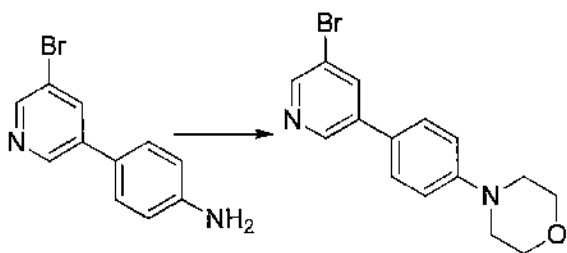
Ejemplo de referencia 239

35

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 238.

[Fórmula 273]

40



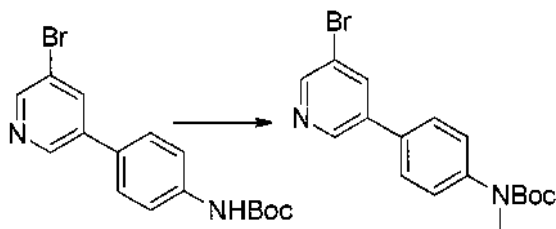
4-(4-(5-bromopiridin-3-il)fenil)morfolina
 EM (IEN m/z): 319, 321 (M+H)
 TR (min): 1,45

45

Ejemplo de referencia 240

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 231.

5 [Fórmula 274]



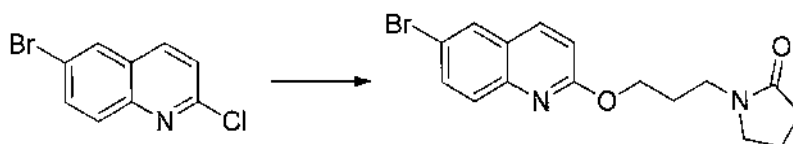
(4-(5-bromopiridin-3-il)fenil)metilcarbamato de *terc*-butilo

10 EM (IEN m/z): 363, 365 (M+H)

TR (min): 1,78

Ejemplo de referencia 241

15 [Fórmula 275]



Se añadieron hidruro sódico (61 % en aceite, 14 mg) y 6-bromo-2-cloroquinolina (80 mg) a una solución de DMF (0,5 ml) que contenía 1-(3-hidroxipropil)-2-pirrolidona (52 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 0:1), y se obtuvo de esa manera 1-(3-((6-bromoquinolin-2-il)oxi)propil)pirrolidin-2-ona (46 mg).

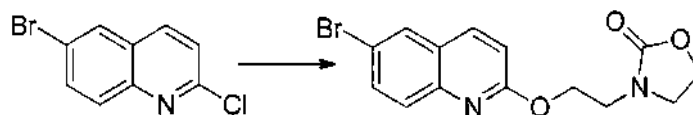
EM (IEN m/z): 349, 351 (M+H)

TR (min): 1,48

Ejemplo de referencia 242

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 241.

[Fórmula 276]



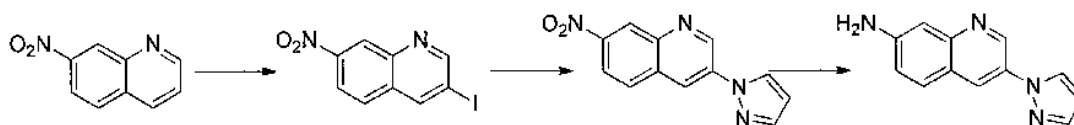
3-(2-(6-bromoquinolin-2-il)oxi)etil)oxazolidin-2-ona

EM (IEN m/z): 337, 339 (M+H)

TR (min): 1,42

Ejemplo de referencia 243

[Fórmula 277]



1ª etapa

- 5 Se preparó una solución de ácido acético (1 ml) que contenía 7-nitroquinolina (93 mg), y se añadió a la misma N-yodosuccinimida (132 mg), seguido de agitación a 110 °C durante 1,5 horas. Se añadieron de nuevo N-yodosuccinimida (400 mg) and ácido acético (1 ml), seguido de agitación a 110 °C durante 1 hora. Se añadieron agua y una solución acuosa al 25 % de amoníaco a la solución de reacción, se purificó un precipitado insoluble por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 4:1), y se obtuvo de esa manera 3-yodo-7-nitroquinolina (90 mg).
 10 EM (IEN m/z): 301 (M+H)
 TR (min): 1,48

2ª etapa

- 15 Se añadieron pirazol (20 mg), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (24 µl), yoduro de cobre (14 mg) y carbonato de cesio (73 mg) se añadieron a una solución de N,N-dimetilpropileno urea (2 ml) que contenía 3-yodo-7-nitroquinolina (45 mg), seguido de agitación a 70 °C durante 2,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la solución de reacción, se purificó un precipitado insoluble por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 0:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de 7-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)quinolina (36 mg).
 20 EM (IEN m/z): 241 (M+H)
 TR (min): 1,26

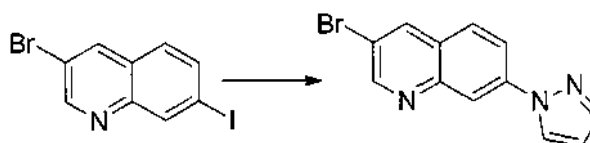
3ª etapa

- 25 Se preparó una solución de metanol (10 ml) que contenía 7-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)quinolina (36 mg) y se sometió a una reacción de hidrogenación (80 °C; 5 MPa (50 bar); caudal: 1 ml/min; Pd al 10 %/C) usando H-cube™. Tras ello, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color púrpura de 3-(1H-pirazol-1-il)quinolin-7-amina (20 mg).
 30 EM (IEN m/z): 211 (M+H)
 TR (min): 0,61

Ejemplo de referencia 244

- 35 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 243.

[Fórmula 278]



3-bromo-7-(1H-pirazol-1-il)quinolina

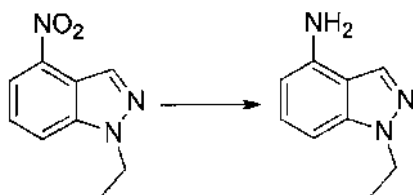
EM (IEN m/z): 274, 276 (M+H)

TR (min): 1,39

Ejemplo de referencia 245

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 243.

[Fórmula 279]



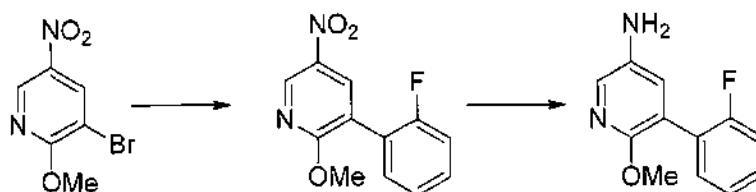
1-etil-1H-indazol-4-amina

EM (IEN m/z): 162 (M+H)

TR (min): 0,92

Ejemplo de referencia 246

[Fórmula 280]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

3-(2-fluorofenil)-2-metoxi-5-nitropiridina

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

TR (min): 1,62

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 161.

5-(2-fluorofenil)-6-metoxipiridin-3-amina

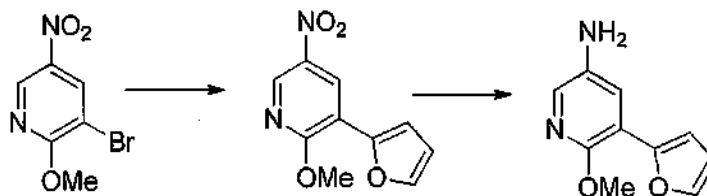
EM (IEN m/z): 219 (M+H)

TR (min): 0,96

Ejemplo de referencia 247

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 246.

[Fórmula 281]



3-(furan-2-il)-2-metoxi-5-nitropiridina

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

TR (min): 1,60

5-(furan-2-il)-6-metoxipiridin-3-amina

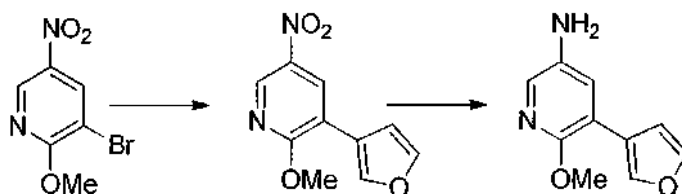
EM (IEN m/z): 191 (M+H)

TR (min): 0,85

Ejemplo de referencia 248

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 246.

[Fórmula 282]

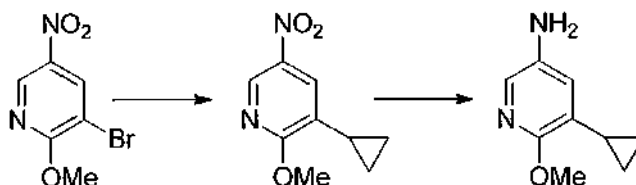


- 5 3-(furan-3-yl)-2-metoxi-5-nitropiridina
 EM (IEN m/z): 221 (M+H)
 TR (min): 1,53
 5-(furan-3-yl)-6-metoxipiridin-3-amina
 EM (IEN m/z): 191 (M+H)
 10 TR (min): 0,85

Ejemplo de referencia 249

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 246.

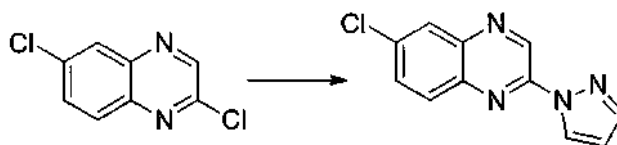
[Fórmula 283]



- 20 3-ciclopropil-2-metoxi-5-nitropiridina
 EM (IEN m/z): 195 (M+H)
 TR (min): 1,53
 5-ciclopropil-6-metoxipiridin-3-amina
 EM (IEN m/z): 165 (M+H)
 25 TR (min): 0,67

Ejemplo de referencia 250

[Fórmula 284]

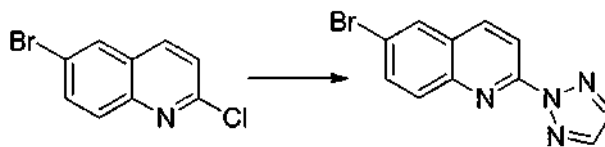


Se añadieron hidruro sódico (61 % en aceite, 30 mg) y pirazol (68 mg) a una solución de DMF (1 ml) que contenía 2,6-dicloroquinoxalina (100 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 30 minutos.
 35 Se añadió agua a la solución de reacción y se recogió por filtración un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera 6-cloro-2-(1H-pirazol-1-yl)quinoxalina (109 mg).
 EM (IEN m/z): 230, 232 (M+H)
 TR (min): 1,62

Ejemplo de referencia 251

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 250.

[Fórmula 285]



6-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)quinolina

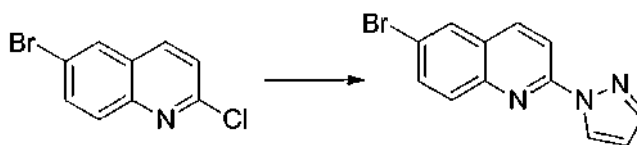
EM (IEN m/z): 275, 277 (M+H)

TR (min): 1,49

Ejemplo de referencia 252

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 250.

[Fórmula 286]



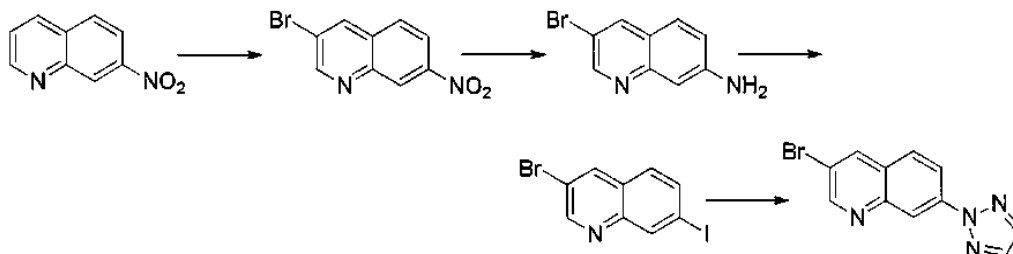
6-bromo-2-(1H-pirazol-1-yl)quinolina

EM (IEN m/z): 274, 276 (M+H)

TR (min): 1,79

Ejemplo de referencia 253

[Fórmula 287]



1ª y 2ª etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 1ª y 2ª etapas del Ejemplo de referencia 146.

3-bromo-7-nitroquinolina

EM (IEN m/z): 253, 255 (M+H)

TR (min): 1,42 3-bromoquinolin-7-amina

EM (IEN m/z): 223, 225 (M+H)

TR (min): 0,65

3ª etapa

Se añadieron yoduro de cesio (564 mg), yoduro de cobre (94 mg), yodo (250 mg) y nitrato de isoamilo (1,23 ml) a una solución de 1,2-dimetoxietano (5,6 ml) que contenía 3-bromoquinolin-7-amina (440 mg), seguido de agitación a 65 °C durante 1 hora. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (x 2). El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 10:1), y se obtuvo de esa manera 3-bromo-7-yodoquinolina (440 mg).

EM (IEN m/z): 334, 336 (M+H)

TR (min): 1,75

4ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 243.

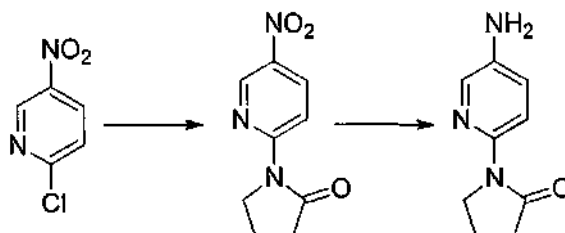
3-bromo-7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)quinolina

5 EM (IEN m/z): 275, 277 (M+H)

TR (min): 1,50

Ejemplo de referencia 254

10 [Fórmula 288]



1ª etapa

15

Se añadieron pirrolidin-2-ona (129 mg), carbonato de cesio (412 mg), Pd₂(dba)₃ (116 mg) y Xantphos (146 mg) a una solución de 1,4-dioxano (10 ml) que contenía 2-cloro-5-nitropiridina (200 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4:1 a 2:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color rojo claro de 1-(5-nitropiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (261 mg).

20

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,23-9,20 (m, 1H), 8,67-8,62 (m, 1H), 8,46 (dd, 1H, J = 2,8, 9,4 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,73 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 2,26-2,13 (m, 2H)

25

2ª etapa

Una solución de metanol (20 ml) que contenía 1-(5-nitropiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (31 mg) se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (30 °C; 0,1 MPa (1 bar); caudal: 1 ml/min; Pd al 10 %/C) usando H-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color púrpura de 1-(5-aminopiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (29 mg).

30

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

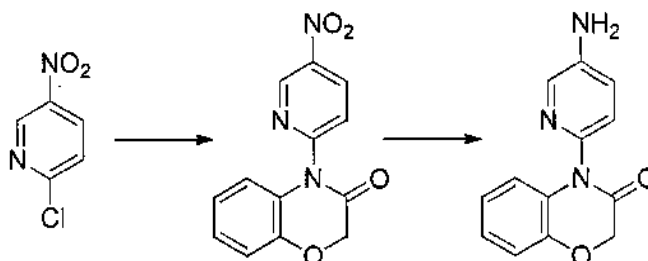
TR (min): 0,38

35 Ejemplo de referencia 255

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 254.

[Fórmula 289]

40



4-(5-nitropiridin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,46-9,43 (m, 1H), 8,68 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,77 (s, 2H)

45

4-(5-aminopiridin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

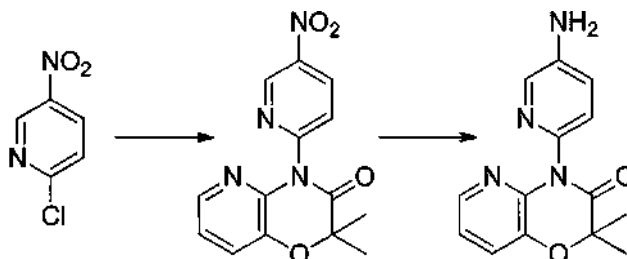
EM (IEN m/z): 242 (M+H)

TR (min): 0,88

Ejemplo de referencia 256

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 254.

5 [Fórmula 290]



2,2-dimetil-4-(5-nitropiridin-2-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

10 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,49 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,67 (dd, 1H, J = 3,0, 8,6 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,7, 5,0 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 5,0, 7,9 Hz), 1,66 (s, 6H)

4-(5-aminopiridin-2-il)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

EM (IEN m/z): 271 (M+H)

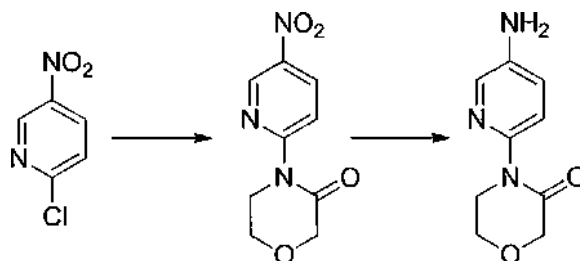
TR (min): 0,85

15

Ejemplo de referencia 257

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 254.

20 [Fórmula 291]



4-(5-nitropiridin-2-il)morfolin-3-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,27-9,24 (m, 1H), 8,60-8,54 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H, J = 2,6, 9,2 Hz), 4,41 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 2H)

4-(5-aminopiridin-2-il)morfolin-3-ona

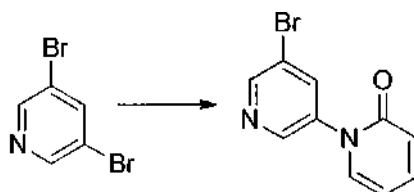
EM (IEN, m/z): 194 (M+H)

TR (min): 0,38

30

Ejemplo de referencia 258

[Fórmula 292]



35

Se añadieron piridin-1-ol (96 mg), carbonato de cesio (412 mg) y yoduro de cobre (50 mg) a un tubo que contenía una solución de DMF (4 ml) que contenía 3,5-dibromopiridina (200 mg) y el tubo se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 120 °C durante 11 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:5 a 1:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color pardo de 5'-bromo-2H-[1,3'-bipiridina]-2-ona (25,8 mg).

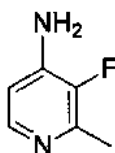
40

EM (IEN m/z): 251, 253 (M+H)
TR (min): 0,76

Ejemplo de referencia 259

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Roczniki Chemii, 1967, vol. 41, n.º 2, pág. 279.

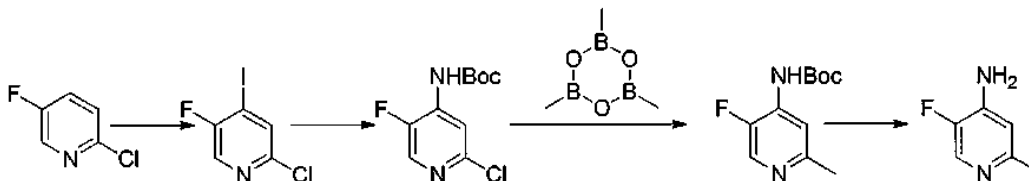
[Fórmula 293]



3-fluoro-2-metilpiridin-4-amina

Ejemplo de referencia 260

[Fórmula 294]



1ª etapa

Una solución de tetrahidrofurano (5 ml) que contenía 2-cloro-5-fluoropiridina (500 mg) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (20 ml) que contenía litio-N,N-diisopropilamida (solución 2 M de tetrahidrofurano/etilbenceno/heptano) (2,9 ml) a -75 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a -75 °C durante 3 horas. Posteriormente, se añadió una solución tetrahidrofurano (5 ml) que contenía yodo (1,16 g), seguido de agitación a -75 °C durante 1 hora. Después, se añadieron lentamente agua/tetrahidrofurano (2 ml/8 ml), agua (10 ml) y tiosulfato sódico acuoso 3 M a -75 °C, -50 °C y -35 °C, respectivamente, a la solución de reacción. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras ello, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 20:1 a 10:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (457 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 4,3 Hz)

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 124.

(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

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

TR (min): 1,51

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

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

TR (min): 0,79 4ª etapa

Se añadió TFA (2 ml) a (5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (20 mg) obtenido en la 3ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió tolueno para la ebullición azeotrópica (x 2), y se obtuvo de esa manera 5-fluoro-2-metilpiridin-4-amina (32 mg).

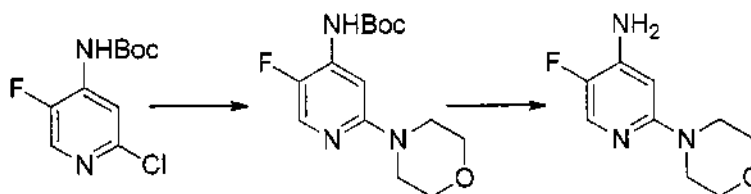
EM (IEN m/z): 127 (M+H)

TR (min): 0,23

Ejemplo de referencia 261

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 124 y en la 4ª etapa del Ejemplo de referencia 260.

[Fórmula 295]



(5-fluoro-2-morfolinipiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 298 (M+H)

TR (min): 1,08

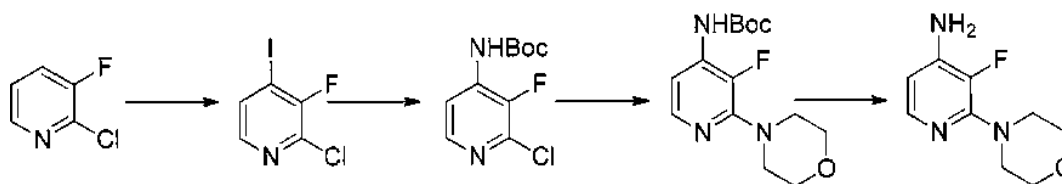
5-fluoro-2-morfolinipiridin-4-amina

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

TR (min): 0,40

Ejemplo de referencia 262

[Fórmula 296]



1ª y 2ª etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 1ª y la 2ª etapas del Ejemplo de referencia 260

2-cloro-3-fluoro-4-yodopiridina

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,87 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 4,0, 5,0 Hz)

(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

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

TR (min): 1,46

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 124.

(3-fluoro-2-morfolinipiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 298 (M+H)

TR (min): 1,21

4ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 4ª etapa del Ejemplo de referencia 260.

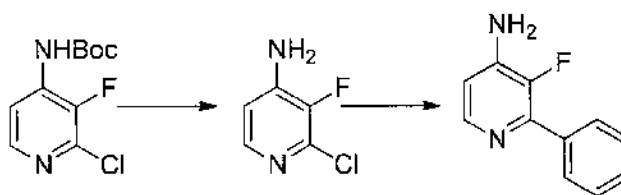
3-fluoro-2-morfolinipiridin-4-amina

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

TR (min): 0,43

Ejemplo de referencia 263

[Fórmula 297]



1ª etapa

- 5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 4ª etapa del Ejemplo de referencia 260.
2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina
EM (IEN m/z): 147.149 (M+H)
TR (min): 0,60 2ª etapa

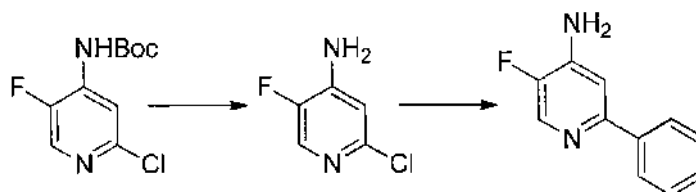
- 10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.
3-fluoro-2-fenilpiridin-4-amina
EM (IEN m/z): 189 (M+H)
TR (min): 0,61

- 15 Ejemplo de referencia 264

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 263.

[Fórmula 298]

20



2-cloro-5-fluoropiridin-4-amina

EM (IEN m/z): 147.149 (M+H)

- 25 TR (min): 0,56

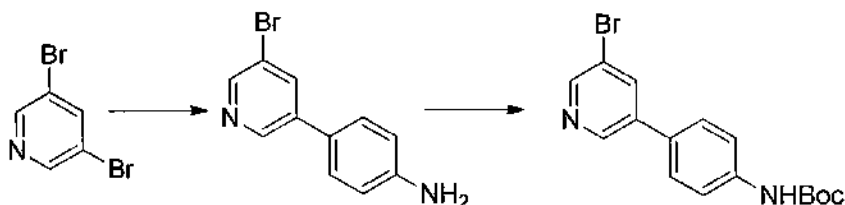
5-fluoro-2-fenilpiridin-4-amina

EM (IEN m/z): 189 (M+H)

TR (min): 0,55

- 30 Ejemplo de referencia 265

[Fórmula 299]



35

1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

4-(5-bromopiridin-3-il)-anilina

- 40 EM (IEN m/z): 249, 251 (M+H)

TR (min): 1,02

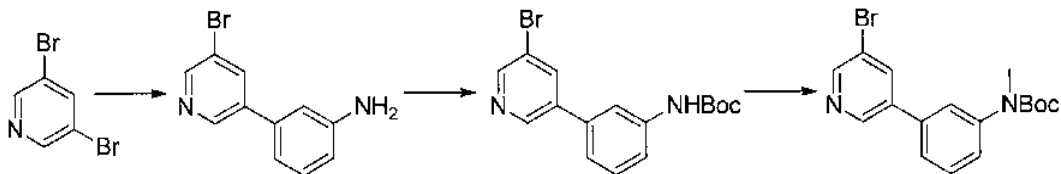
2ª etapa

- 45 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 2.

(4-(5-bromopiridin-3-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo
 EM (IEN m/z): 349, 351 (M+H)
 TR (min): 1,71

5 Ejemplo de referencia 266

[Fórmula 300]



10

1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

3-(5-bromopiridin-3-il)anilina

15 EM (IEN m/z): 249, 251 (M+H)

TR (min): 1,00

2ª etapa

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

(3-(5-bromopiridin-3-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 349, 351 (M+H)

TR (min): 1,72 3ª etapa

25

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 231.

(3-(5-bromopiridin-3-il)fenil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

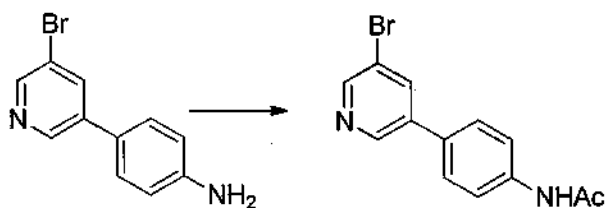
EM (IEN m/z): 363, 365 (M+H)

30 TR (min): 1,77

Ejemplo de referencia 268

[Fórmula 301]

35



Se añadió anhídrido acético (18 µl) a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) que contenía 3-(5-bromopiridin-3-il)anilina (50 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de N-(4-(5-bromopiridin-3-il)fenil)acetamida (56,6 mg).

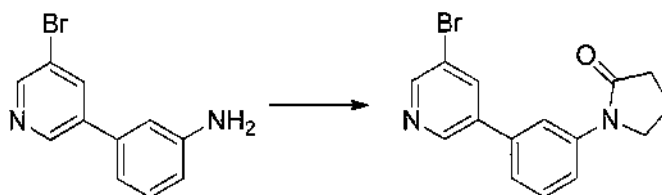
EM (IEN m/z): 291, 293 (M+H)

TR (min): 1,14

45

Ejemplo de referencia 269

[Fórmula 302]



Se añadieron trietilamina (70 μ l) y cloruro de 4-clorobutirilo (25 μ l) a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) que contenía 3-(5-bromopiridin-3-il)anilina (50 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Posteriormente, se añadió hidruro sódico (61 % en aceite, 12 mg), seguido de agitación durante 3 horas. Se añadió de nuevo hidruro sódico (61 % en aceite, 12 mg), seguido de agitación durante 2 horas. Se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 10: 1 a 3: 1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 1-(3-(5-bromopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2-ona (12,3 mg).

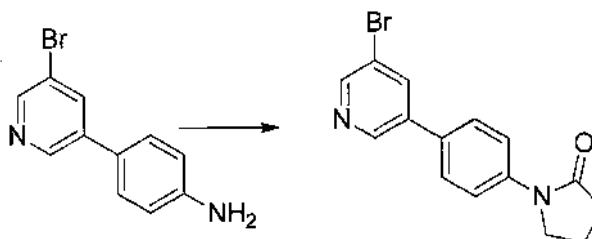
EM (IEN m/z): 317, 319 (M+H)

TR (min): 1,28

Ejemplo de referencia 270

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 269.

[Fórmula 303]



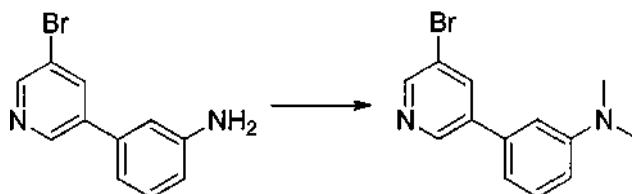
1-(4-(5-bromopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2-ona

EM (IEN m/z): 317, 319 (M+H)

TR (min): 1,28

Ejemplo de referencia 271

[Fórmula 304]



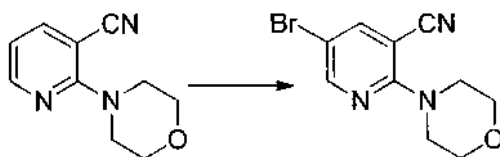
Se añadieron carbonato potásico (83 mg) y yoduro de metilo (62 μ l) a una solución de N,N-dimetilacetamida (1 ml) que contenía 3-(5-bromopiridin-3-il)anilina (50 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. Se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 10:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 3-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilanilina (7,1 mg).

EM (IEN m/z): 277, 279 (M+H)

TR (min): 1,45

Ejemplo de referencia 272

[Fórmula 305]



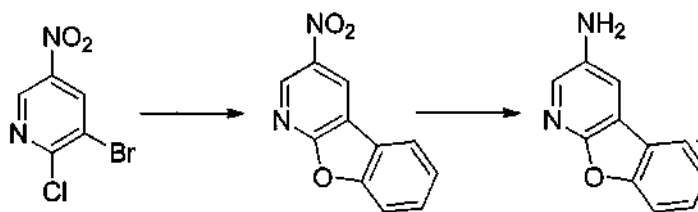
Se añadió N-bromosuccinimida (141 mg) a una solución de DMF (3 ml) que contenía 2-morfolinonicotinonitrilo (100 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución acuosa, saturada de tiosulfato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 10:1 a 7:3), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de 5-bromo-2-morfolinonicotinonitrilo (120 mg).

EM (IEN m/z): 268, 270 (M+H)

TR (min): 1,37

Ejemplo de referencia 273

[Fórmula 306]



1ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (87 mg) y fenol (47 mg) a una solución de N,N-dimetilacetamida (1 ml) que contenía 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (100 mg), seguido de agitación a 70 °C durante 3 horas. Se añadió ácido acético paladio (20 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 3,5 horas. Se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadieron hexano y acetato de etilo al residuo obtenido, se recogió por filtración un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de 3-nitrobenzofuro[2,3-b]piridina (47,1 mg).

EM (IEN m/z): 215 (M+H)

TR (min): 1,48

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 166.

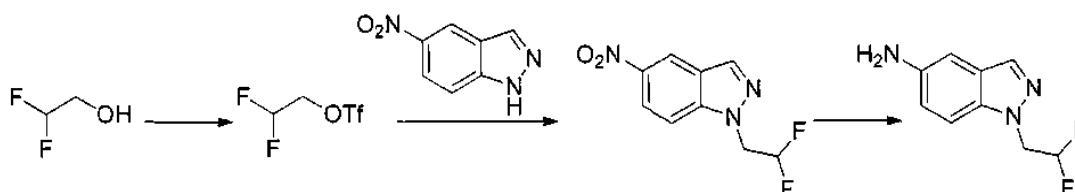
Benzofuro[2,3-b]piridin-3-amina

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

TR (min): 0,94

Ejemplo de referencia 274

[Fórmula 307]



1ª etapa

Una solución de diclorometano (10 ml) que contenía 2,2-difluoroetanol (5,0 g) y trietilamina (8,44 ml) se añadió lentamente a una solución de diclorometano (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 separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de trifluorometano sulfonato de 2,2-difluoroetil (9,04 g).

5 2ª etapa

Se añadió carbonato cálcico (517 mg) a una solución de 1,4-dioxano (2,5 ml) que contenía trifluorometano sulfonato de 2,2-difluoroetil (642 mg) obtenido en la 1ª etapa y 5-nitroindazol (407 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo, se retiró materia insoluble y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5:1 a 1:1). Además, se añadieron hexano y acetato de etilo y se recogió por filtración un precipitado insoluble, y se obtuvo de esa manera 1-(2,2-difluoroetil)-5-nitro-1H-indazol (173 mg).

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

TR (min): 1,18

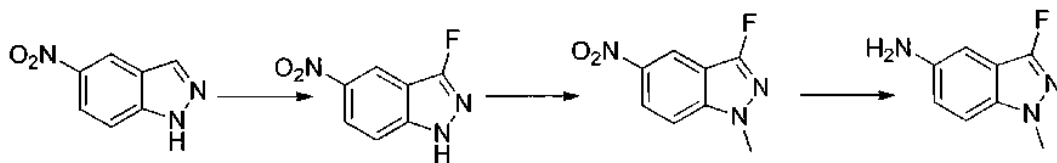
3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 243.

1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-amina

Ejemplo de referencia 275

[Fórmula 308]



1ª etapa

Se añadieron select flúor (173 mg) y ácido acético (2,5 ml) a una solución de acetonitrilo (2,5 ml) que contenía 5-nitroindazol (615 mg) y se irradió con microondas (Initiator™, 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), y se obtuvo de esa manera 3-fluoro-5-nitro-1H-indazol (404 mg).

2ª etapa

Se añadieron yoduro de (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, se recogió por filtración un precipitado insoluble y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1), y se obtuvo de esa manera 3-fluoro-1-metil-5-nitro-1H-indazol.

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 243.

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

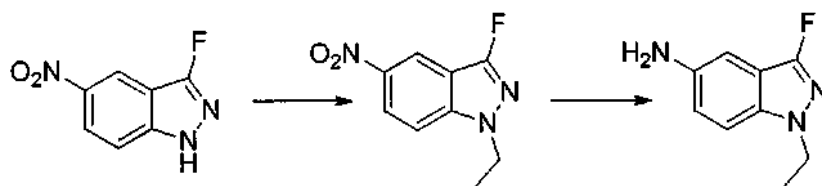
EM (IEN m/z): 166 (M+H)

TR (min): 1,32

Ejemplo de referencia 276

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 309]



1-etil-3-fluoro-1H-indazol-5-amina

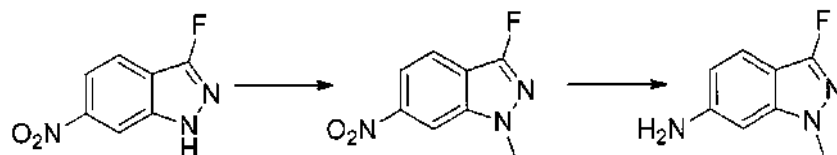
EM (IEN m/z): 180 (M+H)

TR (min): 0,57

Ejemplo de referencia 277

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 310]



3-fluoro-1-metil-6-nitro-1H-indazol

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

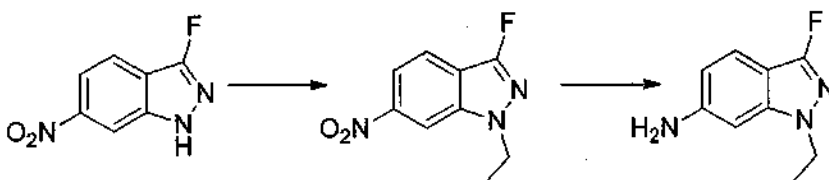
TR (min): 1,38

3-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-amina

Ejemplo de referencia 278

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 311]



1-etil-3-fluoro-6-nitro-1H-indazol

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

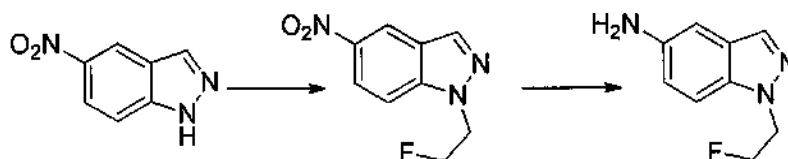
TR (min): 1,54

1-etil-3-fluoro-1H-indazol-6-amina

Ejemplo de referencia 279

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 312]



1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-amina

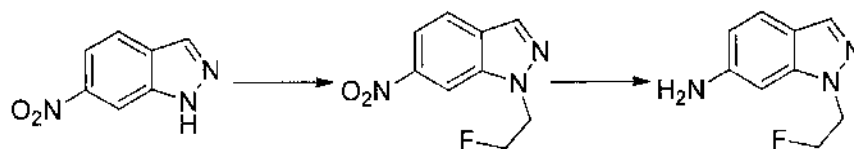
EM (IEN m/z): 180 (M+H)

TR (min): 0,28

Ejemplo de referencia 280

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

5 [Fórmula 313]



1- (2-fluoroetil)-1H-indazol-6-amina

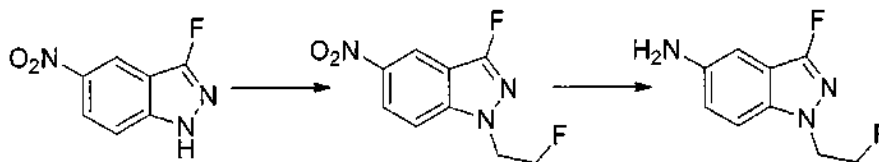
10 EM (IEN m/z): 180 (M+H)

TR (min): 0,38

Ejemplo de referencia 281

15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 314]



20

3-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-amina

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

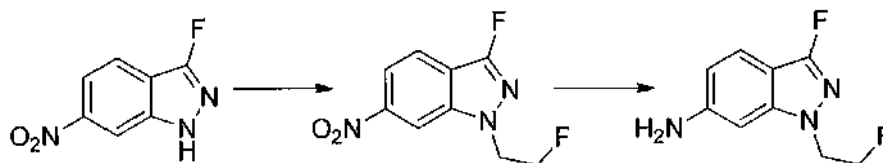
TR (min): 0,89

25 Ejemplo de referencia 282

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 315]

30



3-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-6-amina

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

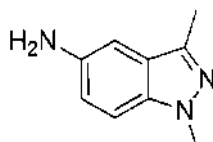
TR (min): 0,50

Ejemplo de referencia 283

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Journal of Organic Chemistry, 1966, vol. 31, págs. 677-681.

40

[Fórmula 316]

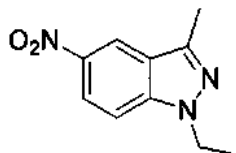


1,3-dimetil-1H-indazol-5-amina

Ejemplo de referencia 284-1

5 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2009/312314 A1.

[Fórmula 317]



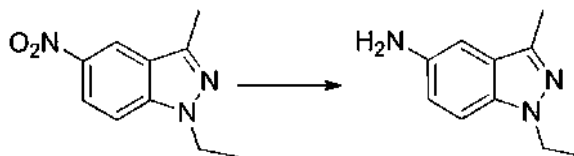
10

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

Ejemplo de referencia 284-2

15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 318]



20

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2009/312314 A1.

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

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

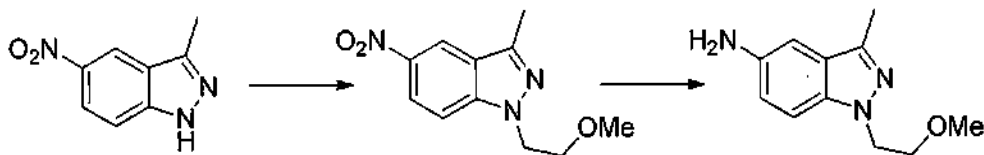
TR (min): 0,51

25

Ejemplo de referencia 285

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

30 [Fórmula 319]



35 1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-amina

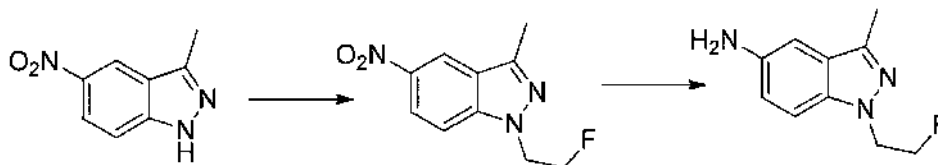
EM (IEN m/z): 206 (M+H)

TR (min): 0,79

Ejemplo de referencia 286

40 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 320]



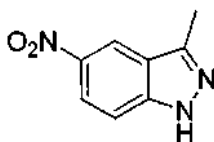
1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-amina
EM (IEN m/z): 194 (M+H)
TR (min): 0,45

5 Ejemplo de referencia 287

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Organic Letters, 2008, vol. 10, n.º 5, págs. 1021-1023.

[Fórmula 321]

10



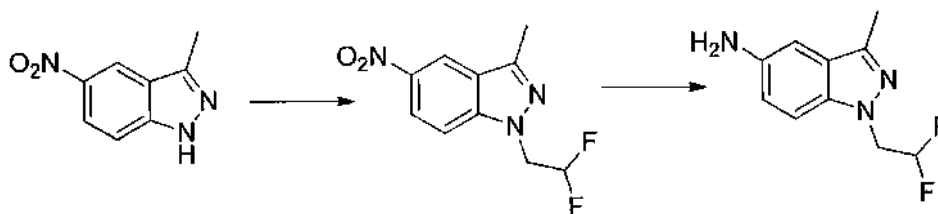
3-metil-5-nitro-1H-indazol

15 Ejemplo de referencia 288

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 322]

20



1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-amina
EM (IEN m/z): 212 (M+H)
TR (min): 0,49

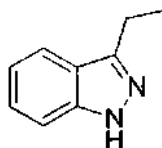
25

Ejemplo de referencia 289

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Organic Letters, 2008, vol. 10, n.º 5, págs. 1021-1023.

30

[Fórmula 323]

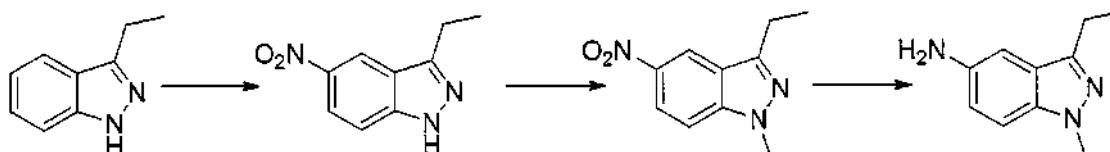


35 3-etil-1H-indazol

Ejemplo de referencia 290

[Fórmula 324]

40



1ª etapa

Se añadió nitrato sódico (430 mg) a una solución acuosa al 50 % de ácido sulfúrico (2,5 ml) que contenía 3-etil-1H-indazol (730 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó 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), y se obtuvo de esa manera 3-etil-5-nitro-1H-indazol (197 mg).

2ª y 3ª etapas

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

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

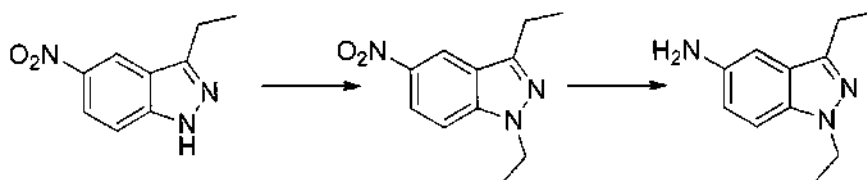
EM (IEN m/z): 176 (M+H)

TR (min): 0,53

Ejemplo de referencia 291

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 325]



1,3-dietil-1H-indazol-5-amina

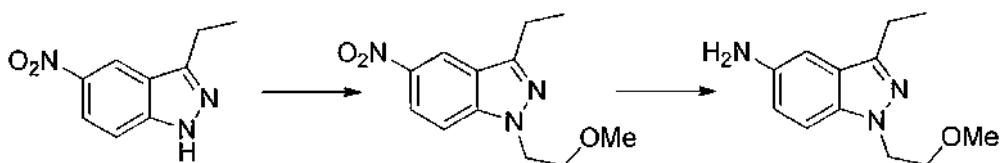
EM (IEN m/z): 190 (M+H)

TR (min): 0,62

Ejemplo de referencia 292

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 326]



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

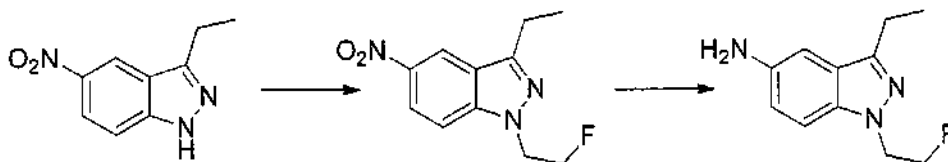
EM (IEN m/z): 220 (M+H)

TR (min): 0,58

Ejemplo de referencia 293

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 327]



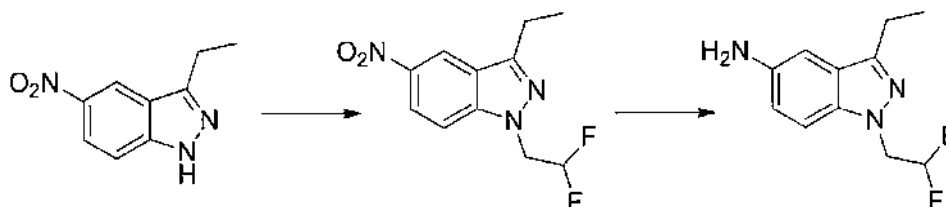
3-etil-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-amina
EM (IEN m/z): 208 (M+H)
TR (min): 0,57

5 Ejemplo de referencia 294

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 328]

10



1-(2,2-difluoroetil)-3-etil-1H-indazol-5-amina
EM (IEN m/z): 226 (M+H)
TR (min): 0,65

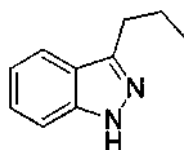
15

Ejemplo de referencia 295

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a European Journal of Organic Chemistry, 2009, n.º 19, págs. 3184-3188.

20

[Fórmula 329]

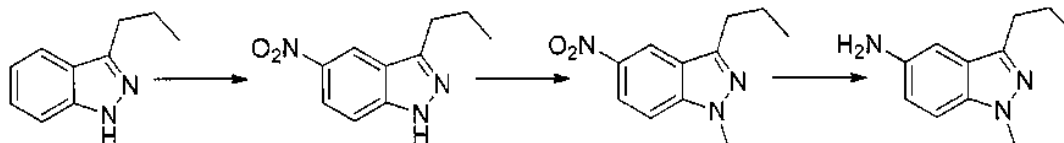


25

3-propil-1H-indazol

Ejemplo de referencia 296

30 [Fórmula 330]



El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 290.

35

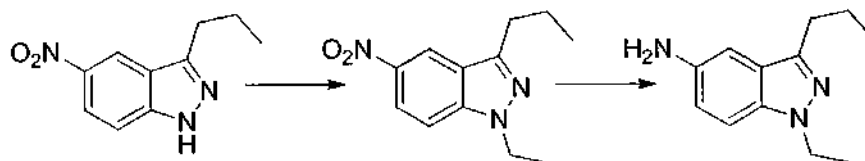
1-metil-3-propil-1H-indazol-5-amina
EM (IEN m/z): 190 (M+H)
TR (min): 0,62

40 Ejemplo de referencia 297

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 331]

45



1-etil-3-propil-1H-indazol-5-amina

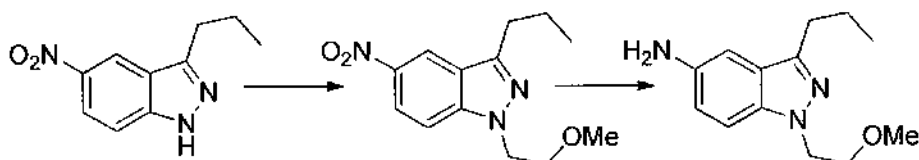
EM (IEN m/z): 204 (M+H)

TR (min): 0,74

Ejemplo de referencia 298

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 332]



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

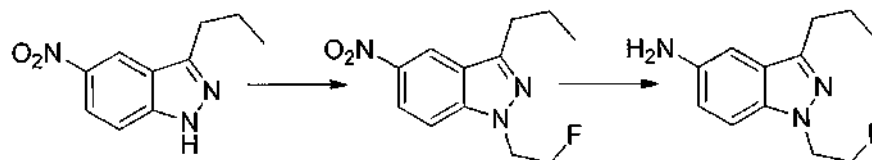
EM (IEN m/z): 234 (M+H)

TR (min): 0,70

Ejemplo de referencia 299

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 333]



1-(2-fluoroetil)-3-propil-1H-indazol-5-amina

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

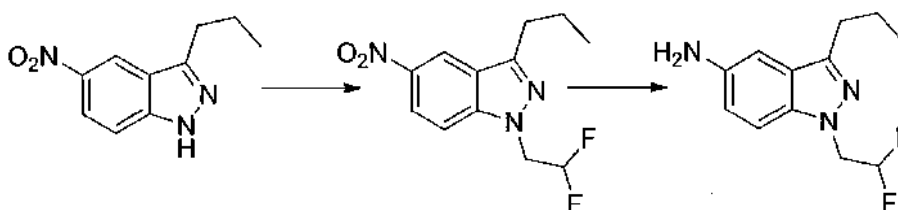
TR (min): 0,69

Ejemplo de referencia 300

1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 334]



1-(2,2-difluoroetil)-3-propil-1H-indazol-5-amina

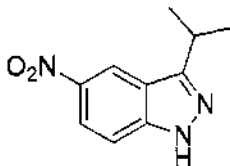
EM (IEN m/z): 240 (M+H)

TR (min): 0,76

Ejemplo de referencia 301-1

5 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento US2008/139558 A1.

[Fórmula 335]

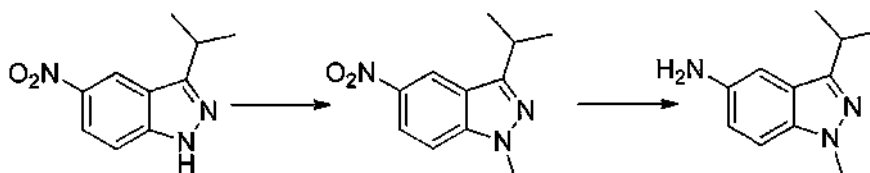


10 3-isopropil-5-nitro-1H-indazol

Ejemplo de referencia 301-2

15 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 336]



20 3-isopropil-1-metil-1H-indazol-5-amina

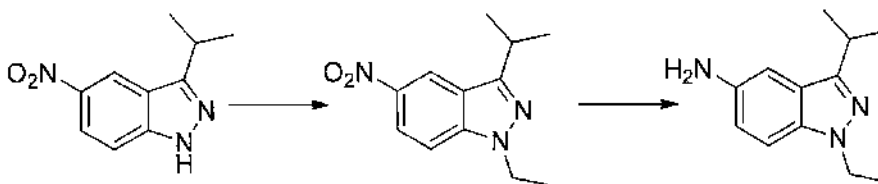
EM (IEN m/z): 190 (M+H)

TR (min): 0,63

25 Ejemplo de referencia 302

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 337]



1-etil-3-isopropil-1H-indazol-5-amina

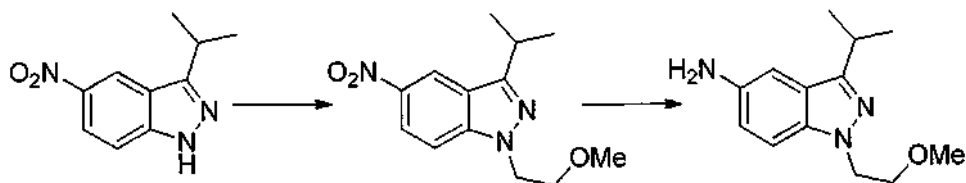
EM (IEN m/z): 204 (M+H)

35 TR (min): 0,74

Ejemplo de referencia 303

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 338]



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

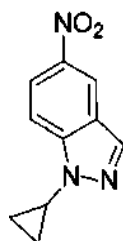
EM (IEN m/z): 234 (M+H)

TR (min): 0,70

Ejemplo de referencia 304

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Journal of Organic Chemistry, 2008, vol. 73, n.º 16, págs. 6441-6444.

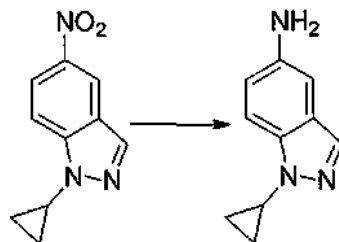
[Fórmula 339]



1-ciclopropil-5-nitro-1H-indazol

Ejemplo de referencia 305

[Fórmula 340]

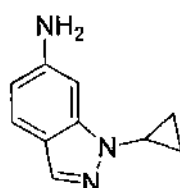


Una solución de metanol (15 ml) que contenía 1-ciclopropil-5-nitro-1H-imidazol (60 mg) se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (80 °C; 5 MPa (50 bar); caudal: 2 ml/min; Pd al 10 %/C) usando El-cube™. Tras ello, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color púrpura de 1-ciclopropil-1H-imidazol-5-amina (20 mg).

Ejemplo de referencia 306

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a 2009/122180 A1, 2009.

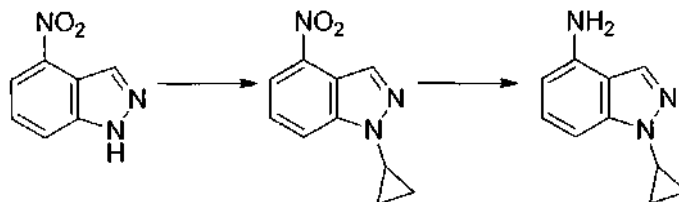
[Fórmula 341]



1-ciclopropil-1H-indazol-6-amina

Ejemplo de referencia 307

5 [Fórmula 342]



1ª etapa

10

Se añadieron monohidrato del ácido ciclopropilborónico (52 mg), acetato de cobre (55 mg), carbonato sódico (64 mg) y piridina (24 µl) a una solución de dicloroetano (1 ml) que contenía 4-nitroindazol (50 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 70 °C durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, se retiró un precipitado insoluble y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Posteriormente, el residuo

15

obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1), y se obtuvo de esa

manera 1-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol (30 mg).

EM (IEN m/z): 204 (M+H)

TR (min): 1,37 2ª etapa

20

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 305.

1-ciclopropil-1H-indazol-4-amina

EM (IEN m/z): 174 (M+H)

TR (min): 0,87

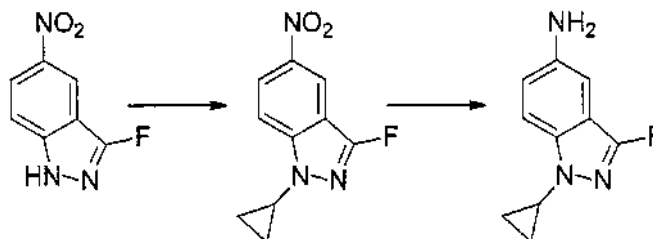
25

Ejemplo de referencia 308

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 307.

30

[Fórmula 343]



1-ciclopropil-3-fluoro-5-nitro-1H-indazol

35

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

TR (min): 1,46

1-ciclopropil-3-fluoro-1H-indazol-5-amina

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

TR (min): 0,63

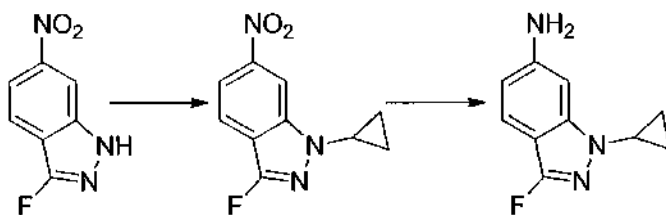
40

Ejemplo de referencia 309

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 307.

45

[Fórmula 344]



1-ciclopropil-3-fluoro-6-nitro-1H-indazol

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

5 TR (min): 1,50

1-ciclopropil-3-fluoro-1H-indazol-6-amina

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

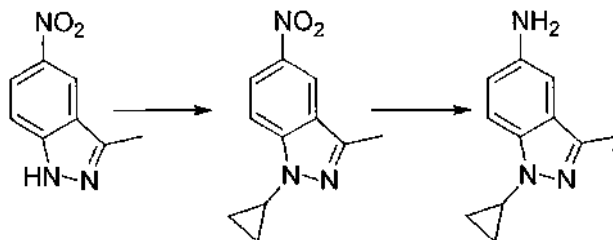
TR (min): 0,97

10 Ejemplo de referencia 311

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 307.

[Fórmula 345]

15



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

EM (IEN m/z): 218 (M+H)

20 TR (min): 1,36

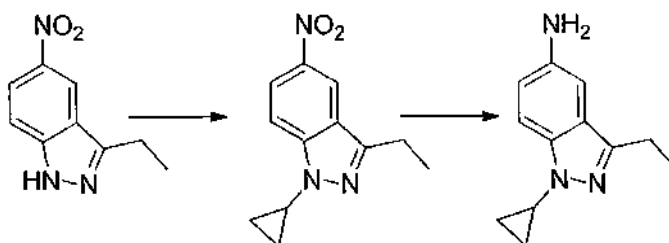
1-ciclopropil-3-metil-1H-indazol-5-amina

EM (IEN m/z): 188 (M+H)

TR (min): 0,54 Ejemplo de referencia 312

25 Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 307.

[Fórmula 346]



30

1-ciclopropil-3-etil-5-nitro-1H-indazol

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

TR (min): 1,59

1-ciclopropil-3-etil-1H-indazol-5-amina EM (IEN m/z): 202 (M+H)

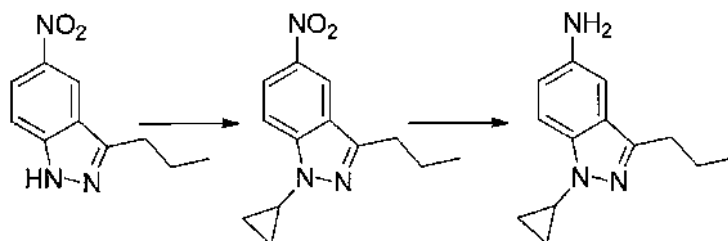
35 TR (min): 0,64

Ejemplo de referencia 313

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 307.

40

[Fórmula 347]



1-ciclopropil-5-nitro-3-propil-1H-indazol

EM (IEN m/z): 246 (M+H)

5 TR (min): 1,72

1-ciclopropil-3-propil-1H-indazol-5-amina

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

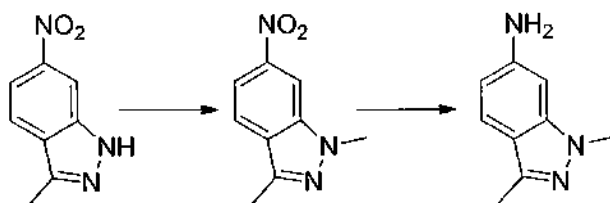
TR (min): 0,73

10 Ejemplo de referencia 314

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 348]

15



1,3-dimetil-6-nitro-1H-indazol

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

20 TR (min): 1,37

1,3-dimetil-1H-indazol-6-amina

EM (IEN m/z): 162 (M+H)

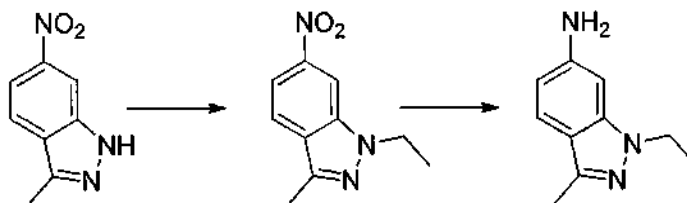
TR (min): 0,52

25 Ejemplo de referencia 315

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 349]

30



1-etil-3-metil-6-nitro-1H-indazol

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

35 TR (min): 1,34

1-etil-3-metil-1H-indazol-6-amina

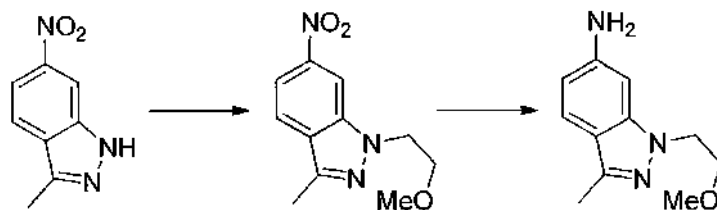
EM (IEN m/z): 176 (M+H)

TR (min): 0,60

40 Ejemplo de referencia 316

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 350]



1-(2-metoxietil)-3-metil-6-nitro-1H-indazol

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

5 TR (min): 1,40

1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-6-amina

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

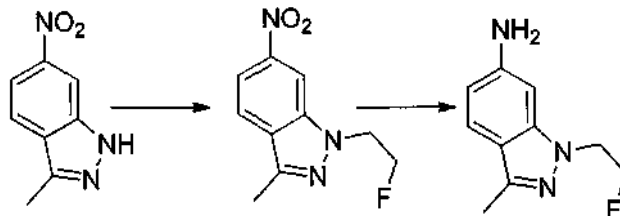
TR (min): 0,58

10 Ejemplo de referencia 317

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 351]

15



1-(2-fluoroetil)-3-metil-6-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 224 (M+H)

20 TR (min): 1,30

1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-indazol-6-amina

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

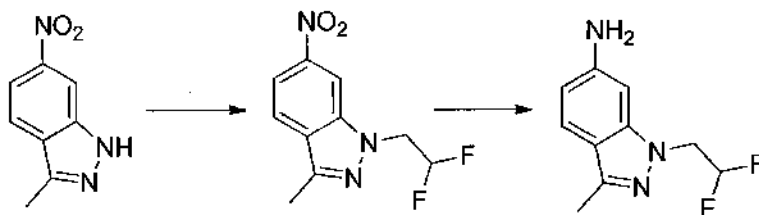
TR (min): 0,59

25 Ejemplo de referencia 318

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y en la 3ª etapas del Ejemplo de referencia 275.

[Fórmula 352]

30



1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-6-amina

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

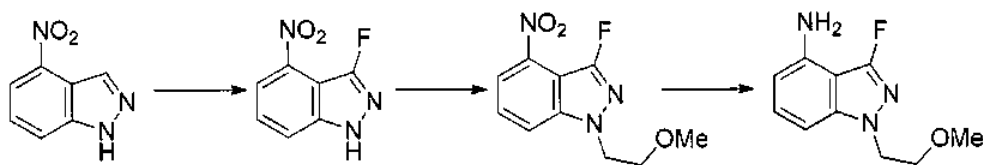
35 TR (min): 0,75

Ejemplo de referencia 319

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 275.

40

[Fórmula 353]



3-fluoro-1-(2-metoxi etil)-4-nitro-1H-indazol

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

5 TR (min): 1,39

3-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-amina

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

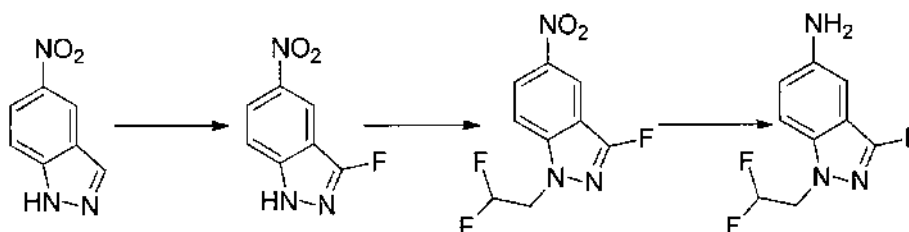
TR (min): 0,93

10 Ejemplo de referencia 320

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 319.

[Fórmula 354]

15



3-fluoro-5-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 182 (M+H)

20 TR (min): 1,30

1-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-5-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 246 (M+H)

TR (min): 1,58

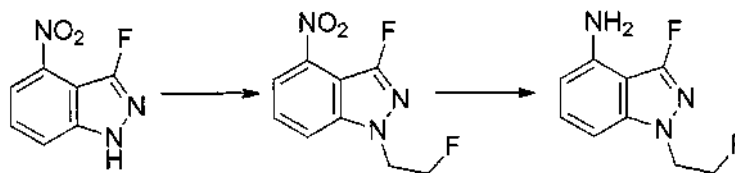
1-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-1H-indazol-5-amina

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

TR (min): 0,57

Ejemplo de referencia 321

30 [Fórmula 355]



1ª etapa

35

Se añadieron 2-fluoroetiltrifluorometano sulfonato (30 μ l) y carbonato potásico (31 mg) a una solución de 1,4-dioxano (0,4 ml) que contenía 3-fluoro-4-nitro-1H-indazol (20 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 70 °C durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, se retiró un precipitado insoluble y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Posteriormente, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 1:1), y se obtuvo de esa manera 3-fluoro-1-(2-fluoroetil)-4-nitro-1H-indazol (13 mg).

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

TR (min): 1,40

45 2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 305.

3-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-4-amina

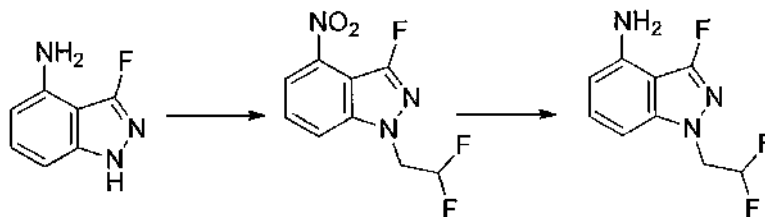
EM (IEN m/z): 198 (M+H)

TR (min): 0,95

Ejemplo de referencia 322

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 321.

[Fórmula 356]



1-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol

EM (IEN m/z): 246 (M+H)

TR (min): 1,45

1-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-1H-indazol-4-amina

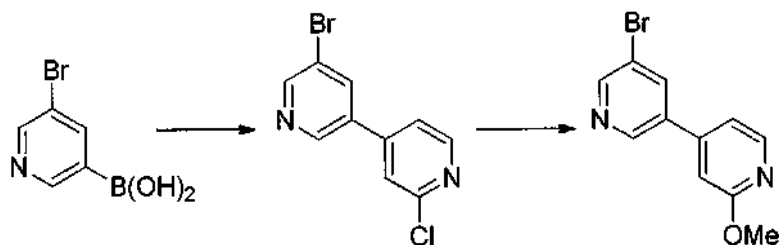
EM (IEN m/z): 216 (M+H)

TR (min): 1,06

Ejemplo de referencia 323

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 22 y la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

[Fórmula 357]



1ª etapa

5-bromo-2'-cloro-3,4'-bipiridina

EM (IEN m/z): 269, 271, 273 (M+H)

TR (min): 1,33

2ª etapa

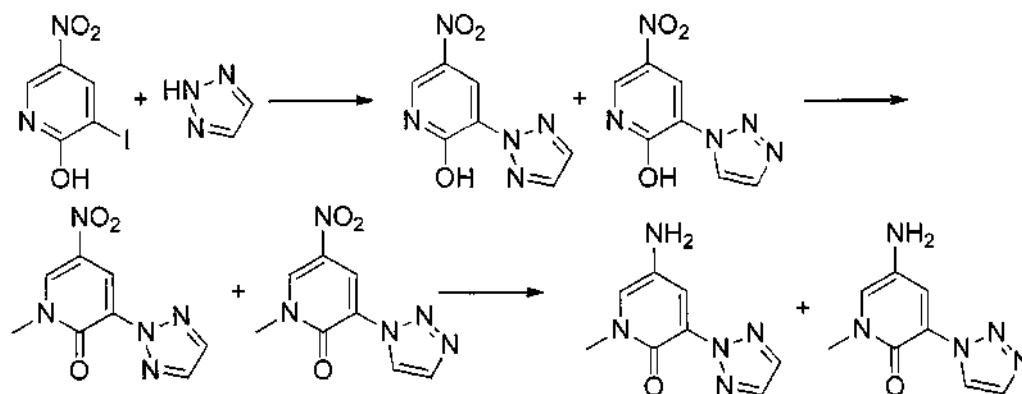
5-bromo-2'-metoxi-3,4'-bipiridina

EM (IEN m/z): 265, 267 (M+H)

TR (min): 1,35

Ejemplo de referencia 324

[Fórmula 358]



1ª etapa

- 5 Se añadieron carbonato de cesio (550 mg), L-prolina (65 mg) y 1H-1,2,3-triazol (92 mg) se añadieron a una solución de dimetilsulfóxido (3 ml) que contenía 2-hidroxi-3-yodo-5-nitropiridina (300 mg) y se añadió adicionalmente yoduro de cobre (106 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 3 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo. El pH se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 M. Se filtró materia insoluble, seguido de la extracción con acetato de etilo (x 3). El producto resultante
- 10 se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 1:0 a 10:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color naranja de una mezcla (184 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.

15 2ª etapa

- Se añadieron carbonato de plata (377 mg) y yoduro de metilo (366 µl) a una solución de cloroformo (10 ml) que contenía la mezcla 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 (184 mg) obtenido en la 1ª etapa mientras se protegía de la luz, seguido de reflujo durante 2 horas. Se añadió agua, seguido
- 20 de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 2:5 a 2:3), y se obtuvieron de esa manera un sólido de color blanco de 1-metil-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (28,1 mg) y un sólido de color blanco de 1-metil-5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2(1H)-ona (23,3 mg).

25 3ª etapa

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 161.

30 5-Amino-1-metil-3-(2H-1,2,3 -triazol-2-il)piridin-2(1 H)-ona

EM (IEN m/z): 129 (M+H)

TR (min): 0,21, 0,26

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,00 (s, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,53 (a, 2H), 3,51 (s, 3H)

35 5-Amino-1-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2(1H)-ona

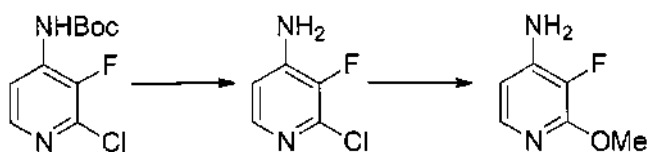
EM (IEN m/z): 192 (M+H)

TR (min): 0,29

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,85-8,83 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 1,82 (a, 2H), 3,51 (s, 3H)

40 Ejemplo de referencia 325

[Fórmula 359]



45 1ª etapa

Se añadió TFA (1 ml) a (2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa.

5 2ª etapa

El residuo obtenido en la 1ª etapa y una solución de metóxido sódico (solución de metanol 5 M) (5 ml) se añadieron a un tubo y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación a 170 °C durante 3 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico (49 mg), seguido de agitación a 170 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadió una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. Posteriormente, el producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó 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 se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color

amarillo de 3-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina (27 mg).

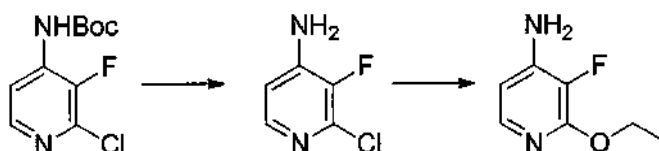
EM (IEN m/z): 143 (M+H)

TR (min): 0,41

Ejemplo de referencia 326

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 325.

[Fórmula 360]



2-Etoxi-3-fluoropiridin-4-amina

EM (IEN m/z): 157 (M+H)

TR (min): 0,53

Ejemplo de referencia 327

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Journal of Medicinal Chemistry, 2007, vol. 50, n.º 15, págs. 3730-3742.

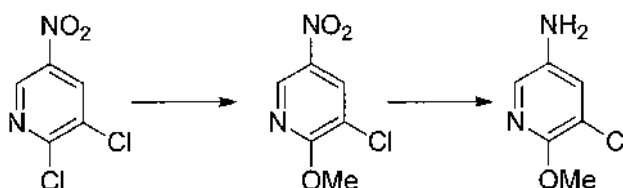
[Fórmula 361]



4-(5-Bromo-3-metoxipiridin-2-il)morfolina

Ejemplo de referencia 328

[Fórmula 362]



1ª etapa

Se añadió metóxido sódico (solución de metanol 5 M) (0,5 ml) a una solución de metanol (1 ml) de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (50 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 3-cloro-2-metoxi-5-nitropiridina (45,8 mg).

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 112.

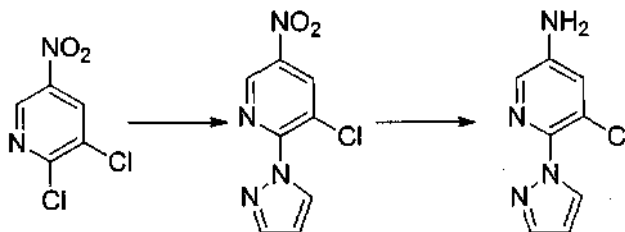
5-Cloro-6-metoxipiridin-3-amina

EM (IEN m/z): 159, 161 (M+H)

TR (min): 0,74

Ejemplo de referencia 329

[Fórmula 363]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 18.

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

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

TR (min): 1,15

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 112.

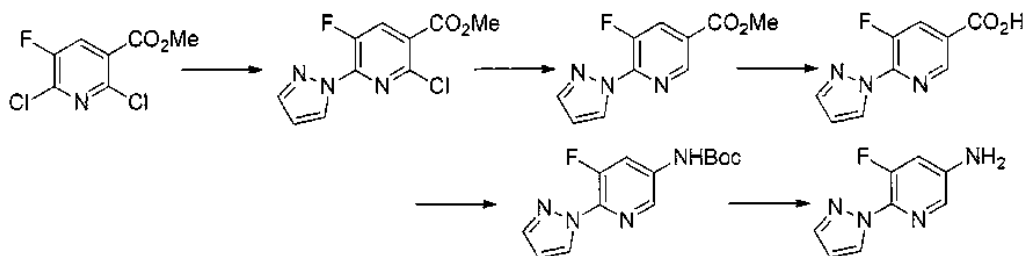
5-Cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

EM (IEN m/z): 195, 197 (M+H)

TR (min): 0,80

Ejemplo de referencia 330

[Fórmula 364]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 18.

2-cloro-5-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinato de metilo

EM (IEN m/z): 256, 258 (M+H)

TR (min): 1,26

2ª etapa

Se añadieron Pd al 10 %/C (40 mg) y formiato amónico (210 mg) a una solución de metanol (10 ml) que contenía 2-cloro-5-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinato de metilo (42 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a 70 °C durante 1,5 horas. Se retiró materia insoluble y el disolvente se separó por destilación a presión reducida.

5-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinato de metilo

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

TR (min): 1,08 3ª etapa

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1 ml) a una solución de metanol/tetrahidrofurano (1 ml/1 ml) que contenía el residuo obtenido en la 2ª etapa, seguido de reflujo durante 1,5 horas. Además, se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1 ml), seguido de reflujo durante 0,5 horas. Se retiró materia insoluble y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. A la solución de reacción se le añadió agua, y la solución de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo (x 3). El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de ácido 5-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)nicotínico (45,8 mg).

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

TR (min): 1,08

4ª etapa

Se añadieron trietilamina (193 µl), *tert*-butanol (227 µl) y DPPA (525 µl) a una solución de a tolueno (5 ml) que contenía ácido 5-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)nicotínico (330 mg), seguido de reflujo durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 10:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de (5-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (210 mg).

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

TR (min): 1,37

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,03 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 2,1, 12,3 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,57-6,53 (m, 1H), 1,50 (s, 3H)

5ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 141.

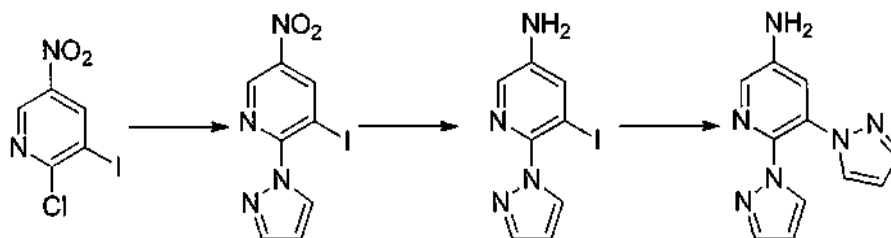
5-Fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

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

TR (min): 0,71

Ejemplo de referencia 331

[Fórmula 365]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 18.

3-Yodo-5-nitro-2-(1H-pirazol-1-il)piridina

EM (IEN m/z): 317 (M+H)

TR (min): 1,30

2ª etapa

Se añadieron polvo de hierro (160 mg) and cloruro de amonio (50 mg) a una solución de etanol (4 ml) que contenía

el residuo obtenido en la 1ª etapa, seguido de reflujo durante 5 horas. Se retiró materia insoluble, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 5-yodo-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (210 mg).

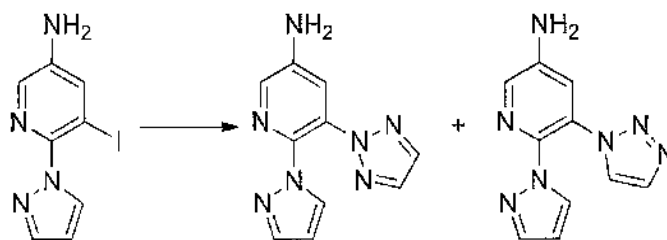
- 5 EM (IEN m/z): 287 (M+H)
TR (min): 0,86

3ª etapa

- 10 Se añadieron L-prolina (7 mg), carbonato de cesio (60 mg) y yoduro de cobre (12 mg) a una solución de dimetilsulfóxido (1 ml) que contenía 5-yodo-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (35 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por
- 15 cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5:1 a 1:1), y se obtuvo un sólido de color amarillo de 5,6-di(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (4 mg).
EM (IEN m/z): 227 (M+H)
TR (min): 0,75

- 20 Ejemplo de referencia 332

[Fórmula 366]

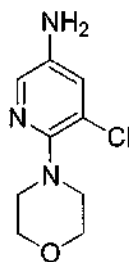


- 25 Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 331.
6-(1H-pirazol-1-il)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina
EM (IEN m/z): 228 (M+H)
TR (min): 0,70
- 30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,10-8,00 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,41-6,33 (m, 1H), 4,06 (a, 2H)
6-(1H-pirazol-1-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina EM (IEN m/z): 228 (M+H)
TR (min): 0,59
- 35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,08 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,39-6,36

Ejemplo de referencia 333

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento WO2006/95159 A1.

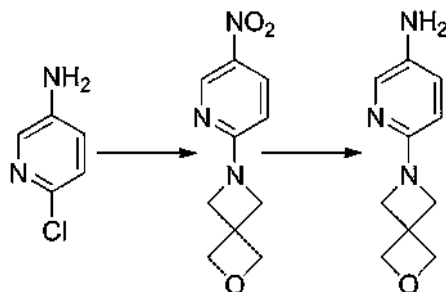
- 40 [Fórmula 367]



- 45 5-cloro-6-morfolinpiridin-3-amina
EM (IEN m/z): 214, 216 (M+H)
TR (min): 0,77

Ejemplo de referencia 334

[Fórmula 368]



5

1ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (78 mg) y 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (30 mg) a una solución de metanol/DMF(1 ml/2 ml) que contenía 2-cloro-5-nitropiridina (30 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 a 1:4), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 6-(5-nitropiridin-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (23 mg).

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

TR (min): 0,88

2ª etapa

20

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 263.

6-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano-6-il)piridin-3-amina

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

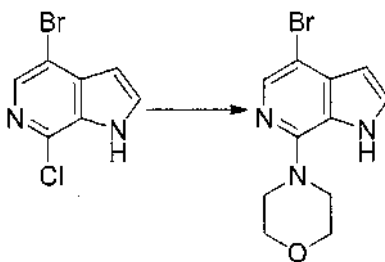
TR (min): 0,30

25

Ejemplo de referencia 335

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 347.

30 [Fórmula 369]



4-(4-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7-il)morfolina

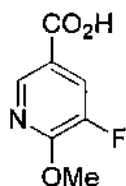
EM (IEN m/z): 282, 284 (M+H)

TR (min): 0,74

Ejemplo de referencia 336

40 El siguiente compuesto se obtuvo con referencia al documento WO2007/120729 A2, 2007.

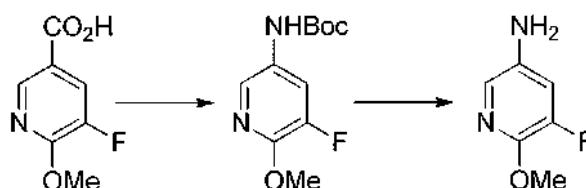
[Fórmula 370]



ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico

5 Ejemplo de referencia 337

[Fórmula 371]



10

1ª etapa

Se añadieron trietilamina (267 μ l), *tert*-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. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 10:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (279 mg).

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

TR (min): 1,46

2ª etapa

25 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 141.

5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina

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

TR (min): 0,56

30 Ejemplo de referencia 338

[Fórmula 372]



35

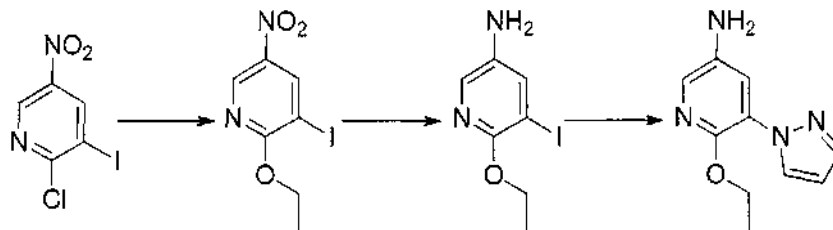
Se añadieron N,N-dimetilglicina (1,27 g), yoduro de cobre (1,88 g), *tert*-butóxido potásico (4,1 g) y 1H-1,2,3-triazol (1,7 g) a una solución de dimetilsulfóxido (25 ml) que contenía 5-bromo-6-metoxipiridin-3-amina (25 g), seguido de agitación a 130 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el pH se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 4 M, seguido de la extracción con acetato de etilo (x5). El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:1), y se obtuvieron de esa manera 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).

40

45 (Datos químicos: Véase el Ejemplo de referencia 280)

Ejemplo de referencia 339

[Fórmula 373]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

2-Etoxi-3-yodo-5-nitropiridina

EM (IEN m/z): 295 (M+H)

TR (min): 1,68

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 331.

6-Etoxi-5-yodopiridin-3-amina

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

TR (min): 1,09 3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 337.

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

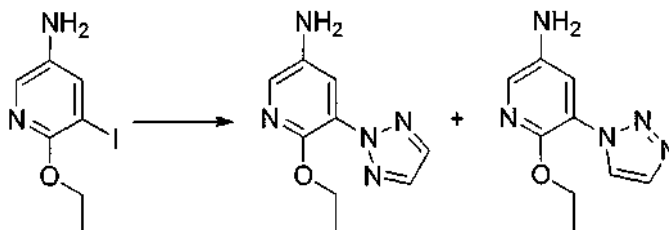
EM (IEN m/z): 205 (M+H)

TR (min): 0,91

Ejemplo de referencia 340

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 338.

[Fórmula 374]



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

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

TR (min): 0,75

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,85 (s, 2H), 7,76 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 4,41 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,51 (a, 2H), 1,36 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

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

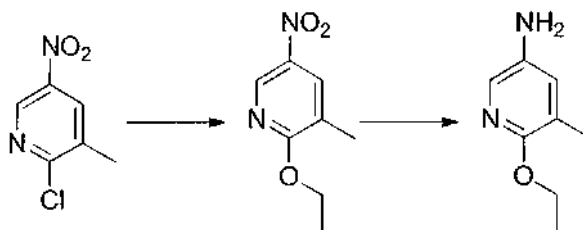
EM (IEN m/z): 206 (M+H)

TR (min): 0,78

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,39 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,43 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,60 (a, 2H), 1,40 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

Ejemplo de referencia 341

[Fórmula 375]



1ª etapa

5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

2-Etoxi-3-metil-5-nitropiridina

EM (IEN m/z): 183 (M+H)

TR (min): 1,64 2ª etapa

10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 161.

6-Etoxi-5-metilpiridin-3-amina

EM (IEN m/z): 153 (M+H)

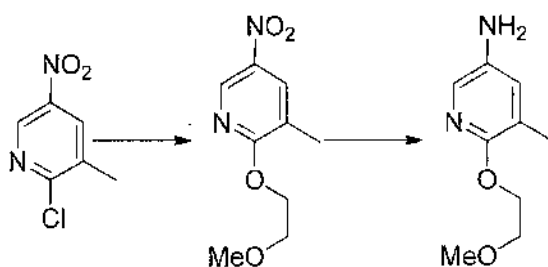
TR (min): 0,67

15 Ejemplo de referencia 342

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 341.

[Fórmula 376]

20



1ª etapa

25 2-(Metoxietoxi)-3-metil-5-nitropiridina

EM (IEN m/z): 213 (M+H)

TR (min): 1,38

2ª etapa

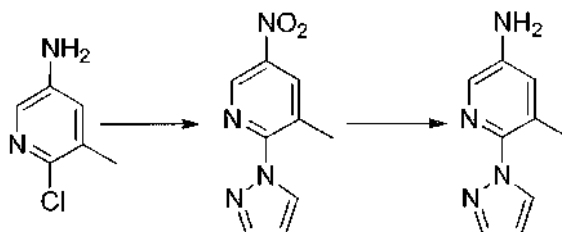
30 6-(Metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-amina

EM (IEN m/z): 183 (M+H)

TR (min): 0,58

35 Ejemplo de referencia 343

[Fórmula 377]



40

1ª etapa

Se añadieron carbonato de cesio (75 mg) y pirazol (12 mg) a una solución de N,N-dimetilacetamida (5 ml) que contenía 6-cloro-5-nitropiridin-3-amina (12 mg), seguido de reflujo durante 3,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:0 a 10:1), y se obtuvo un sólido de color amarillo claro de 3-metil-5-nitro-2-(1H-pirazol-1-il)piridina (12 mg).

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

TR (min): 1,39

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 161.

5-Metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

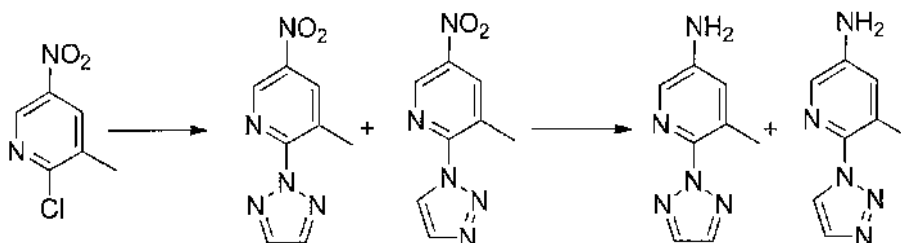
EM (IEN m/z): 175 (M+H)

TR (min): 0,71

Ejemplo de referencia 344

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 343.

[Fórmula 378]



1ª etapa

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

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

TR (min): 1,08

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,28 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,99 (s, 2H), 2,74 (s, 3H)

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

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

TR (min): 1,01

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,21 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,57-8,54 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 2,87 (s, 3H)

2ª etapa

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

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

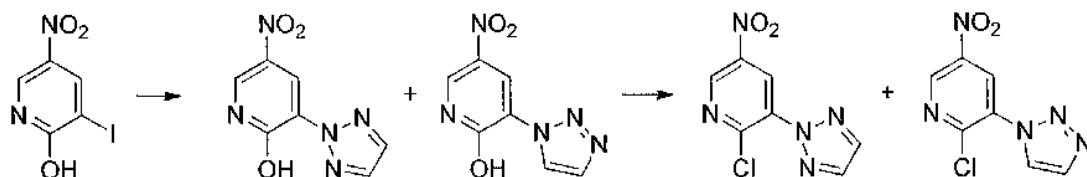
TR (min): 0,67

5-Metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina EM (IEN m/z): 176 (M+H)

TR (min): 0,58

Ejemplo de referencia 345

[Fórmula 379]



1ª etapa

- 5 Se añadieron carbonato de cesio (2,45 g), 1H-1,2,3-triazol (0,52 g), 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (0,39 ml) y yoduro de cobre (I) (0,72 g) a una solución de N-metilpirrolidona (10 ml) que contenía 2-hidroxi-3-yodo-5-nitropiridina (1,00 g), seguido de agitación a 170 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, se añadió agua, se retiró un precipitado insoluble, y se añadieron ácido clorhídrico 6 M (1,5 ml) y cloruro sódico (10,0 g), seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, el producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 a 1:4) para retirar los componentes iniciales del punto, y se obtuvo de esa manera una mezcla de un sólido de color amarillo de 2-hidroxi-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina y 2-hidroxi-5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (385 mg).

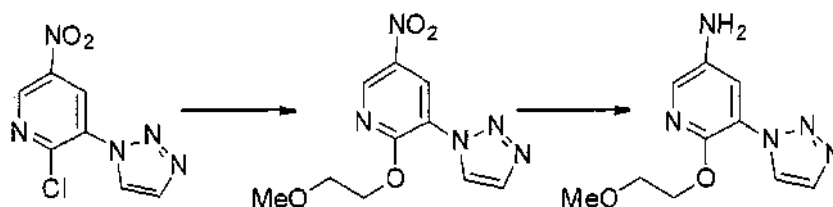
2ª etapa

- 20 Se añadieron cloruro de tionilo (3,9 ml) y DMF (0,39 ml) a una mezcla de 2-hidroxi-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina y 2-hidroxi-5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (385 mg), seguido de agitación a 90 °C durante 2 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, se añadió lentamente a agua enfriada con hielo, y se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, el producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 a 2:1), y se obtuvieron de esa manera un sólido de color amarillo de 2-cloro-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (177 mg) y un sólido de color amarillo de 2-cloro-5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (83 mg). 2-Cloro-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina EM (IEN m/z): 226, 228 (M+H) TR (min): 1,10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 9,32 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,85 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,01 (s, 2H) 2-Cloro-5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina EM (IEN m/z): 226, 228 (M+H) TR (min): 0,84 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 9,38 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,90 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 1,0 Hz).

Ejemplo de referencia 346

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 341.

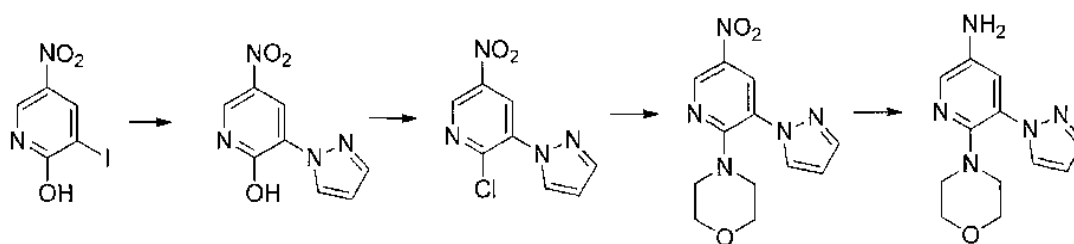
[Fórmula 380]



- 2-(2-Metoxietoxi)-5-nitro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina EM (IEN m/z): 266 (M+H) TR (min): 1,26 6-(2-Metoxietoxi)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina EM (IEN m/z): 236 (M+H) TR (min): 0,69

Ejemplo de referencia 347

[Fórmula 381]



1ª etapa

- 5 Se añadieron pirazol (0,60 g), carbonato de cesio (3,6 g), N,N-dimetilglicina (0,76 g) y yoduro de cobre (I) (0,76 g) a una solución de N,N-dimetilacetamida (20 ml) que contenía 2-hidroxi-3-yodo-5-nitropiridina (2,00 g) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 90 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y se retiró un precipitado insoluble. El pH se ajustó a pH 2 con la adición de ácido clorhídrico 6 M. Después, se lavó una capa orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, se recogió por filtración un sólido precipitado, y se obtuvo de esa manera un sólido de color verde de 2-hidroxi-5-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)piridina (0,35 g). Tras ello, el filtrado se recogió, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3:1 a 0:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color verde claro de 2-hidroxi-5-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)piridina (1,02 g).
- 10 EM (IEN m/z): 207 (M+H)
TR (min): 0,94

2ª etapa

- 20 Se añadieron cloruro de tionilo (6 ml) y DMF (0,1 ml) a 2-hidroxi-5-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)piridina (1,37 g), seguido de agitación a 80 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió lentamente a agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 2-cloro-5-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)piridina (0,12 g).
- 25 EM (IEN m/z): 225, 227 (M+H)
TR (min): 1,14

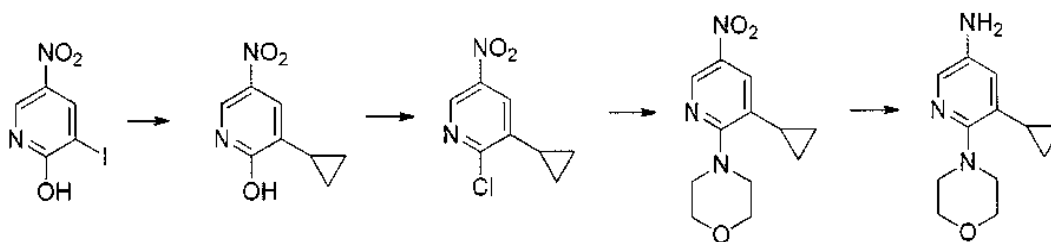
3ª etapa

- 35 Se añadió morfolina (50 µl) a una solución de tetrahidrofurano (1 ml) que contenía 2-cloro-5-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)piridina (30 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 2-morfolin-5-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)piridina (37 mg).
- 40 EM (IEN m/z): 276 (M+H)
TR (min): 1,13 4ª etapa

- Una solución de metanol (5 ml) que contenía 2-morfolin-5-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)piridina (37 mg) se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (temperatura ambiente; 0,1 MPa (1 bar); caudal: 1 ml/min; Pd al 10 %/C) usando H-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 6-morfolin-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (31 mg).
- 45 EM (IEN m/z): 246 (M+H)
TR (min): 0,70

Ejemplo de referencia 348

- 50 [Fórmula 382]



1ª etapa

- 5 Se añadieron carbonato de cesio (3,6 g), monohidrato del ácido ciclopropilborónico (1,0 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,87 g) y agua (0,2 ml) se añadieron a una solución de 1,4-dioxano (20 ml) que contenía 2-hidroxi-3-yodo-5-nitropiridina (2,00 g) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 10 horas. Después, se añadió N,N-dimetilacetamida (10 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación a 120 °C
- 10 durante 7,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y el pH se ajustó a pH 2 con la adición de agua y ácido clorhídrico 6 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3:1 a 0:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 2-hidroxi-5-nitro-3-ciclopropilpiridina (0,41 g).

EM (IEN m/z): 181 (M+H)

15 TR (min): 1,04

2ª, 3ª y 4ª etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª, 3ª y 4ª etapas del Ejemplo de referencia 347.

20 2-Cloro-5-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)piridina

EM (IEN m/z): 199, 201 (M+H)

TR (min): 1,44

2-Morfolin-5-nitro-3-ciclopropilpiridina

EM (IEN m/z): 250 (M+H)

25 TR (min): 1,44

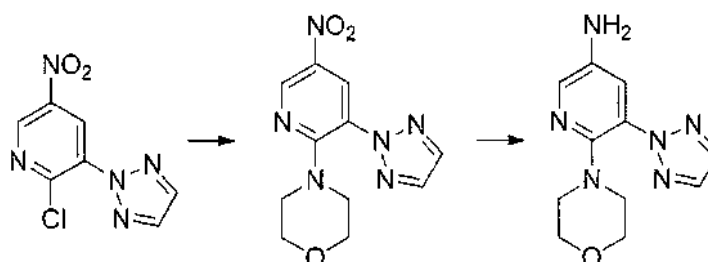
6-Morfolin-5-ciclopropilpiridin-3-amina

EM (IEN m/z): 220 (M+H)

TR (min): 0,63

30 Ejemplo de referencia 349

[Fórmula 383]



35

1ª etapa

- Se añadió morfolina (0,5 ml) a una solución de 1,4-dioxano (1 ml) que contenía 2-cloro-5-nitro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (30 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 5-nitro-2-morfolin-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (33 mg).

EM (IEN m/z): 277 (M+H)

TR (min): 1,15

45

2ª etapa

Una solución de metanol (15 ml) que contenía 5-nitro-2-morfolin-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (33 mg) se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (temperatura ambiente; 0,1 MPa (1 bar); caudal: 1 ml/min; Pd al

10 %/C) usando El-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 6-morfolin-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-4-amina (30 mg).

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

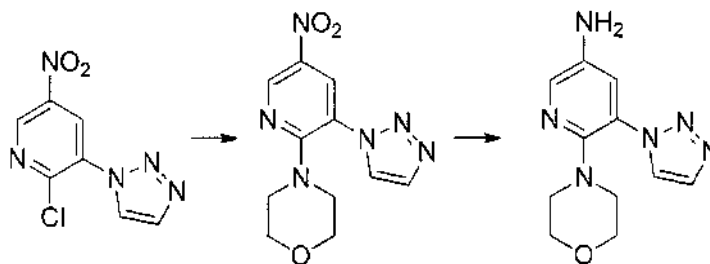
TR (min): 0,60

5

Ejemplo de referencia 350

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 349.

10 [Fórmula 384]



5-Nitro-2-morfolin-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina

15 EM (IEN m/z): 277 (M+H)

TR (min): 0,97

6-Morfolin-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina

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

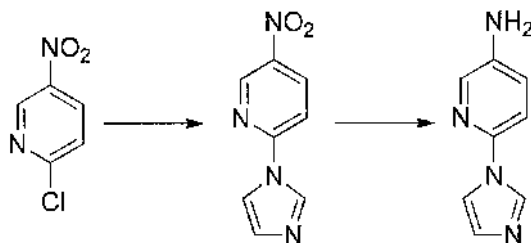
TR (min): 0,61

20

Ejemplo de referencia 351

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 254.

25 [Fórmula 385]



2-(Imidazol-1-il)-5-nitropiridina

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

TR (min): 0,48

6-(Imidazol-1-il)-piridin-3-amina

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

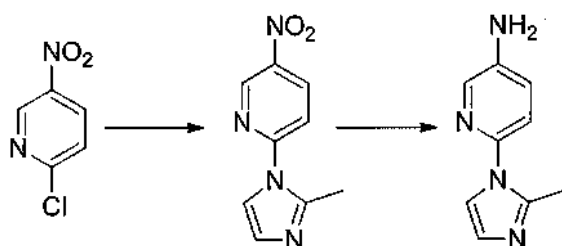
TR (min): 0,28

35

Ejemplo de referencia 352

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 254.

40 [Fórmula 386]



2-(2-Metimidazol-1-il)-5-nitropiridina

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

5 TR (min): 0,44

6-(2-Metimidazol-1-il)-piridin-3-amina

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

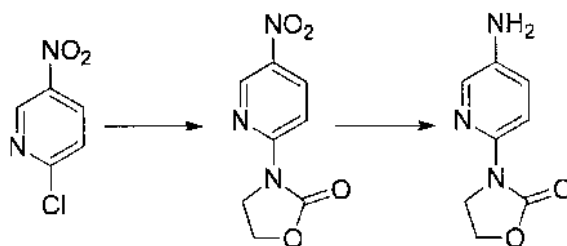
TR (min): 0,28

10 Ejemplo de referencia 353

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 254.

[Fórmula 387]

15



2-((Oxazolidin-2-ona)-3-il)-5-nitropiridina

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

20 TR (min): 0,95

6-((Oxazolidin-2-ona)-1-il)-piridin-3-amina

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

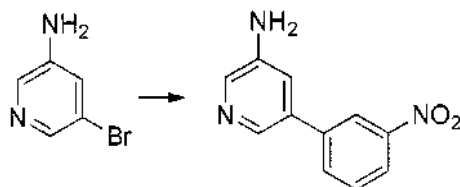
TR (min): 0,36

25 Ejemplo de referencia 354

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

[Fórmula 388]

30



5-(Nitrobenceno-3-il)-piridin-3-amina

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

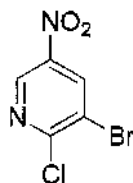
35 TR (min): 0,68

Ejemplo de referencia 355

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Synthesis, 1990, n.º 6, págs. 499-501.

40

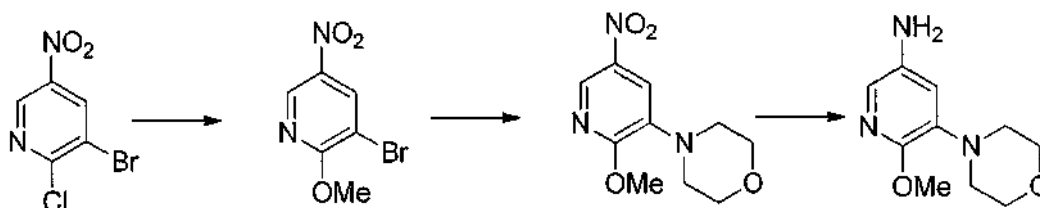
[Fórmula 389]



3-Bromo-2-cloro-5-nitropiridina

5 Ejemplo de referencia 356

[Fórmula 390]



10

1ª etapa

Se añadió metóxido sódico (solución de metanol al 28 %) (2 ml) a una solución de metanol (2 ml) que contenía 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 3-bromo-2-metoxi-5-nitropiridina (96 mg).

15

EM (IEN m/z): 233, 235 (M+H) TR (min): 1,43

20 2ª etapa

Se añadieron morfolina (54 µl), carbonato de cesio (336 mg), Pd₂(dba)₃ (57 mg) y Xantphos (72 mg) a una solución de 1,4-dioxano (3 ml) que contenía 3-bromo-2-metoxi-5-nitropiridina (96 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 10 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 a 2:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 2-metoxi-3-morfolin-5-nitropiridina (54 mg).

25

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

30 TR (min): 1,21 3ª etapa

Una solución de metanol (15 ml) que contenía 2-metoxi-3-morfolin-5-nitropiridina (27 mg) se preparó y se sometió a una reacción de hidrogenación (temperatura ambiente; 0,1 MPa (1 bar); caudal: 1 ml/min; Pd al 10 %/C) usando H-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 6-metoxi-5-morfolinpiridin-3-amina (28 mg).

35

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

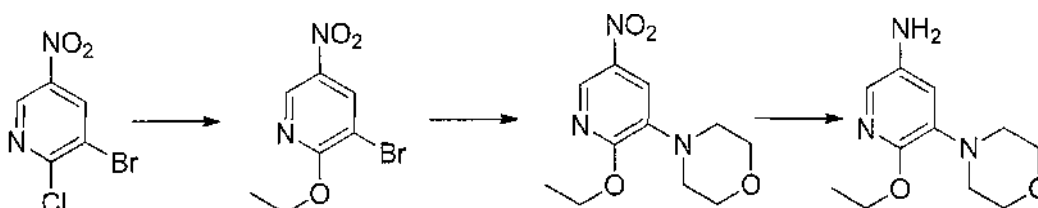
TR (min): 0,53

Ejemplo de referencia 357

40

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 356.

[Fórmula 391]



45

3-Bromo-2-etoxi-5-nitropiridina

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

TR (min): 1,62

2-Etoxi-3-morfolin-5-nitropiridina

5 EM (IEN m/z): 254 (M+H)

TR (min): 1,39

6-Etoxi-5-morfolinpiridin-3-amina

EM (IEN m/z): 224 (M+H)

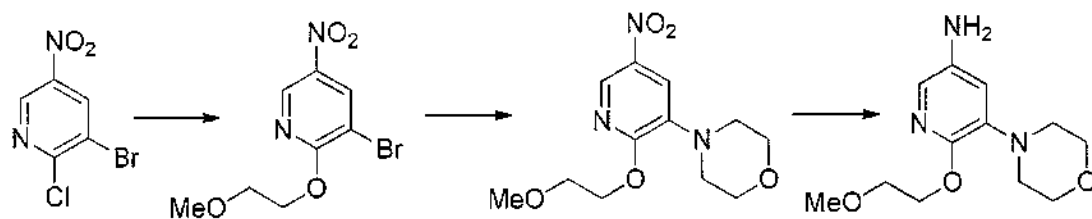
TR (min): 0,65

10

Ejemplo de referencia 358

[Fórmula 392]

15



1ª etapa

20

Se añadió 2-metoxietanol (133 µl) a una solución de tetrahidrofurano (50 ml) que contenía hidruro sódico (al 60 % en aceite, 51 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió de nuevo con hielo, y se añadió 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (200 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separó 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 se obtuvo un sólido de color amarillo de 2-(2-metoxietoxi)-3-morfolin-5-nitropiridina (97 mg).

25

EM (IEN, m/z): 277, 279 (M+H)

TR (min): 1,40

30

2ª y 3ª etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 356.

2-(2-Metoxietoxi)-3-morfolin-5-nitropiridina

35 EM (IEN m/z): 284 (M+H)

TR (min): 1,23

6-(2-Metoxietoxi)-5-morfolinpiridin-3-amina

EM (IEN m/z): 254 (M+H)

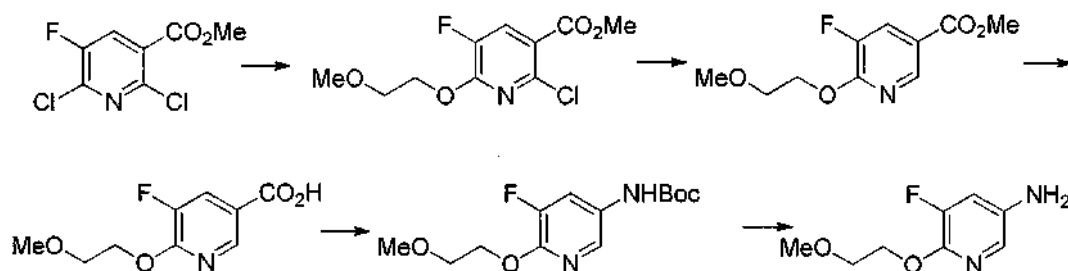
TR (min): 0,58

40

Ejemplo de referencia 359

[Fórmula 393]

45



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 358.

2-cloro-5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-fluoronicotinato de metilo

EM (IEN m/z): 264, 266 (M+H)

TR (min): 1,38

5 2^a, 3^a, 4^a y 5^a etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2^a, 3^a, 4^a y 5^a etapas del Ejemplo de referencia 330.

6-(2-metoxietoxi)-fluoronicotinato de metilo

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

TR (min): 1,23

6-(2-Metoxietoxi)-5-fluoronicotinato

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

TR (min): 0,93

15 (5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

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

TR (min): 1,45

6-(2-Metoxietoxi)-5-fluoropiridin-3-amina

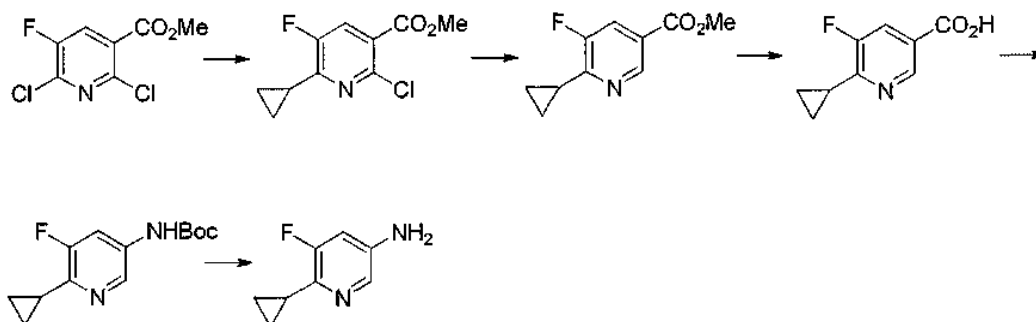
EM (IEN m/z): 187 (M+H)

20 TR (min): 0,64

Ejemplo de referencia 360

[Fórmula 394]

25



1^a etapa

30 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.

2-cloro-6-ciclopropil-5-fluoronicotinato de metilo

EM (IEN m/z): 230, 232 (M+H)

TR (min): 1,62

35 2^a, 3^a, 4^a y 5^a etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2^a, 3^a, 4^a y 5^a etapas del Ejemplo de referencia 330.

6-ciclopropil-5-fluoronicotinato de metilo

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

TR (min): 1,46

ácido 6-ciclopropil-5-fluoronicotínico

EM (IEN m/z): 182 (M+H)

TR (min): 1,10

45 (6-ciclopropil-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 253 (M+H)

TR (min): 1,64

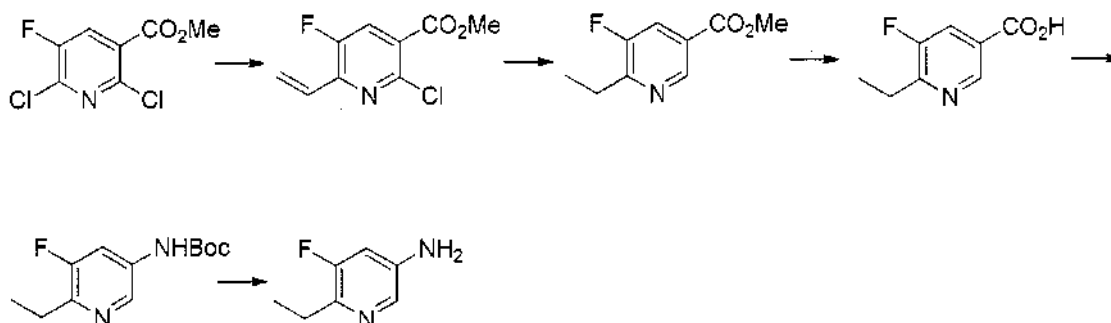
6-Ciclopropil-5-fluoropiridin-3-amina EM (IEN m/z): 153 (M+H)

TR (min): 0,57

50

Ejemplo de referencia 361

[Fórmula 395]



1ª etapa

- 5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 22.
 2-cloro-5-fluoro-6-vinilnicotinato de metilo
 EM (IEN m/z): 216, 218 (M+H)
 TR (min): 1,49

10 2ª, 3ª, 4ª y 5ª etapas

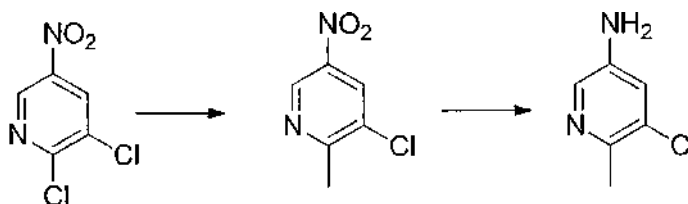
Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª, 3ª, 4ª y 5ª etapas del Ejemplo de referencia 330.

- 6-etil-5-fluoronicotinato de metilo
 15 EM (IEN m/z): 184 (M+H)
 TR (min): 1,27
 ácido 6-etil-5-fluoronicotínico
 EM (IEN m/z): 170 (M+H)
 TR (min): 0,93
 20 (6-etil-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo
 EM (IEN m/z): 241 (M+H)
 TR (min): 1,48
 6-Etil-5-fluoropiridin-3-amina
 EM (IEN m/z): 141 (M+H)
 25 TR (min): 0,46

Ejemplo de referencia 362

[Fórmula 396]

30



1ª etapa

- 35 Se añadieron carbonato de cesio (338 mg), ácido metilborónico (47 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (60 mg) a una solución de 1,4-dioxano (3 ml) que contenía 2,3-dicloro-5-nitropiridina (100 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 6 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera 3-cloro-2-metil-5-nitropiridina (344 mg).

40

2ª etapa

- 45 Se añadieron agua (1 ml), polvo de hierro (344 mg) y cloruro de amonio (172 mg) a una solución de etanol (5 ml) que contenía el producto en bruto (344 mg) obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a 90 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, y se retiró por filtración

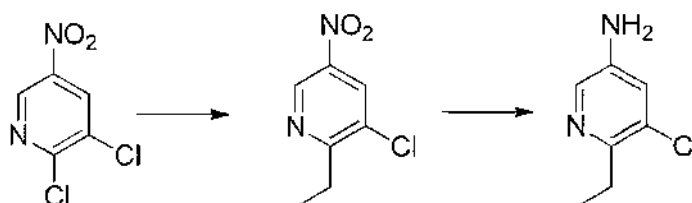
materia insoluble. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 a 1:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo de 5-cloro-6-metilpiridin-3-amina (53 mg).

5 EM (IEN m/z): 143, 145 (M+H)
TR (min): 0,42

Ejemplo de referencia 363

10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 362.

[Fórmula 397]

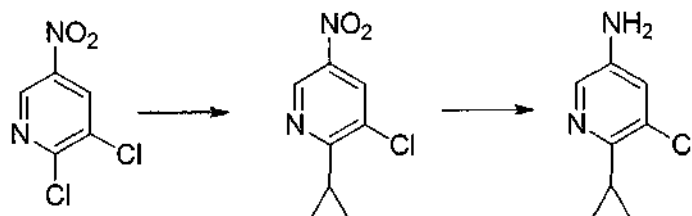


15 5-Cloro-6-etilpiridin-3-amina
EM (IEN m/z): 157, 159 (M+H)
TR (min): 0,59

20 Ejemplo de referencia 364

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 362.

[Fórmula 398]

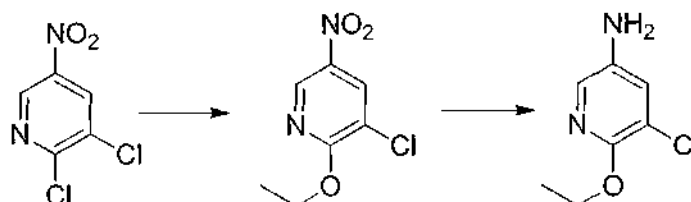


25 5-Cloro-6-ciclopropilpiridin-3-amina
EM (IEN m/z): 169, 171 (M+H)
30 TR (min): 0,75

Ejemplo de referencia 365

35 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 356 y la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 362.

[Fórmula 399]



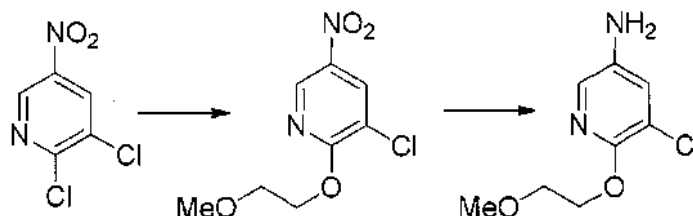
40 5-Cloro-6-etoxipiridin-3-amina
EM (IEN m/z): 173, 175 (M+H)
TR (min): 1,08

Ejemplo de referencia 366

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 358 y la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 362.

5

[Fórmula 400]

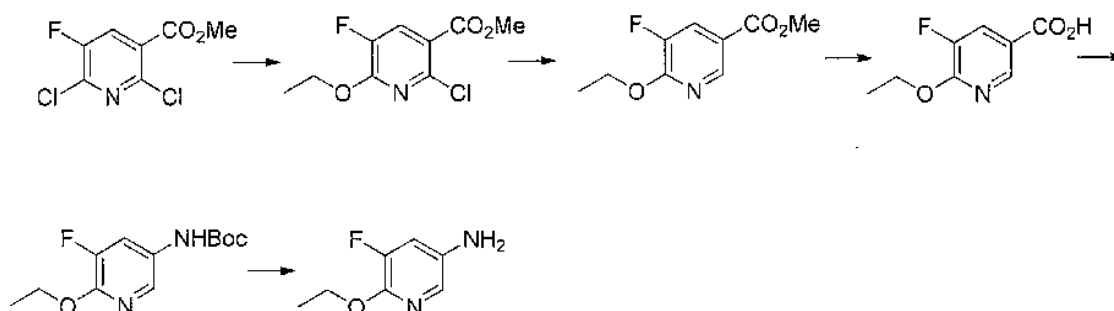


10 5-Cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-amina
EM (IEN m/z): 203, 205 (M+H)
TR (min): 0,83

Ejemplo de referencia 367

15

[Fórmula 401]



20 1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 358.

2-cloro-6-etoxi-5-fluoronicotinato de metilo

EM (IEN, m/z): 234, 236 (M+H)

25 TR (min): 1,58

2ª, 3ª, 4ª y 5ª etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª, 3ª, 4ª y 5ª etapas del Ejemplo de referencia 330.

30

6-etoxi-5-fluoronicotinato de metilo

EM (IEN m/z): 200 (M+H)

TR (min): 1,44

ácido 6-etoxi-5-fluoronicotínico

35

EM (IEN m/z): 1,10 (M+H)

TR (min): 186

(6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

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

TR (min): 1,59

40

6-Etoxi-5-fluoropiridin-3-amina

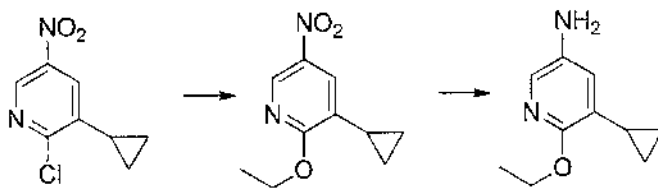
EM (IEN m/z): 157 (M+H)

TR (min): 0,76

Ejemplo de referencia 368

45

[Fórmula 402]



1ª etapa

5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 358.

3-Ciclopropil-2-etoxi-5-nitropiridina

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

TR (min): 1,72

10 2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 330.

6-Etoxi-3-ciclopropilpiridin-3-amina

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

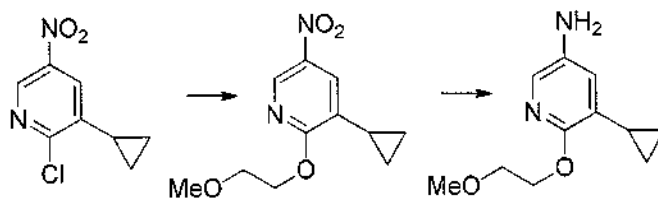
15 TR (min): 0,83

Ejemplo de referencia 369

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 368.

20

[Fórmula 403]



25 1ª etapa

3-Ciclopropil-2-(2-metoxietoxi)-5-nitropiridina

EM (IEN m/z): 239 (M+H)

TR (min): 1,50

30

2ª etapa

6-(2-Metoxietoxi)-3-ciclopropilpiridin-3-amina

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

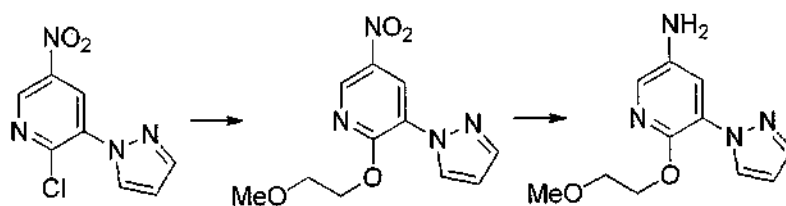
35 TR (min): 0,73

Ejemplo de referencia 370

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 368.

40

[Fórmula 404]



45

1ª etapa

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

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

5 TR (min): 1,34

2ª etapa

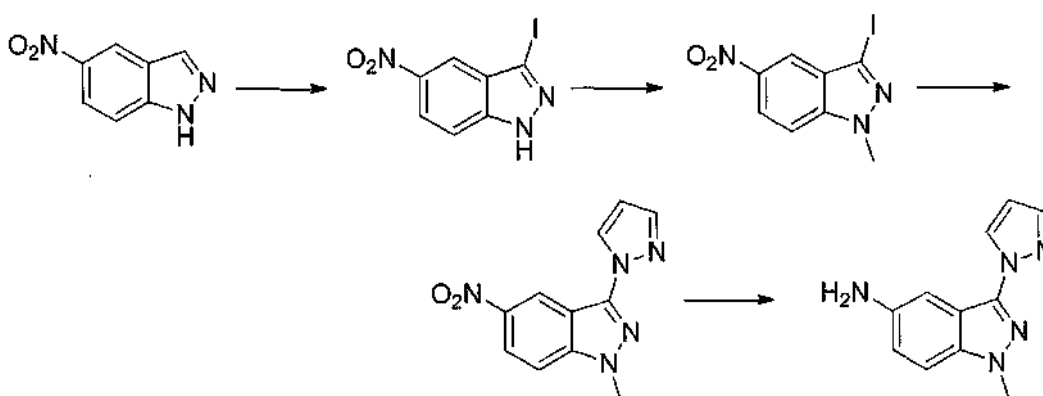
6-(2-Metoxietoxi)-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

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

TR (min): 0,80

Ejemplo de referencia 371

15 [Fórmula 405]



1ª etapa

20

Se añadieron hidróxido potásico (6,45 g) y yodo (15,6 g) a una solución de DMF (60 ml) que contenía 5-nitroindazol (5,0 g), seguido de agitación a 65 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se recogió por filtración un precipitado sólido y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 3-yodo-5-nitro-1H-indazol (6,83 g).

25 EM (IEN m/z): 290 (M+H)

TR (min): 1,28 2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 103.

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

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

TR (min): 1,41 3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 338.

1-Metil-5-nitro-3-(1H-pirazol-1-il)-1H-indazol

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

TR (min): 1,41

4ª etapa

40 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

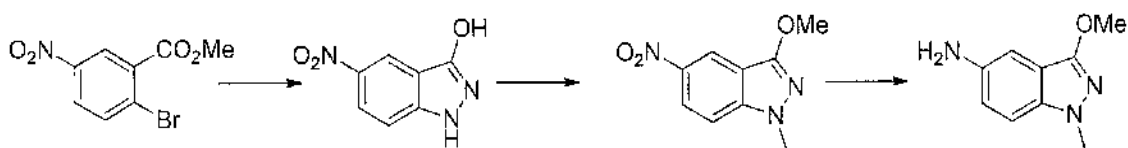
1-Metil-3-(1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-5-amina

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

TR (min): 1,61

45 Ejemplo de referencia 372

[Fórmula 406]



1ª etapa

- 5 Se añadió monohidrato de hidrazina (6,38 ml) a una solución de etanol (5 ml) que contenía 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (3,41 g), seguido de reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M y se recogió por filtración un precipitado insoluble. Por lo tanto, se obtuvo un sólido de color pardo claro 5-nitro-1H-indazol-3-ol (1,15 g).

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

10 TR (min): 0,73

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 103.

15

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

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

TR (min): 1,33

20 3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 190.

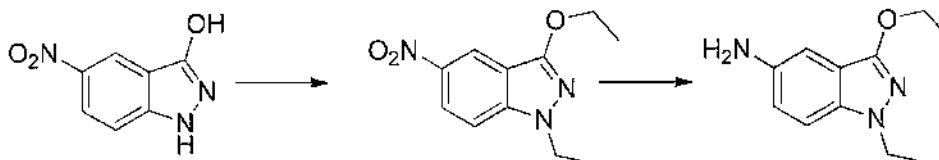
3-Metoxi-1-metil-1H-indazol-5-amina

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

TR (min): 0,44

Ejemplo de referencia 373

30 [Fórmula 407]



Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 2ª y 3ª etapa del Ejemplo de referencia 372.

35

1ª etapa

3-Etoxi-1-etil-5-nitro-1H-indazol

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

40 TR (min): 1,66

2ª etapa

3-Etoxi-1-etil-1H-indazol-5-amina

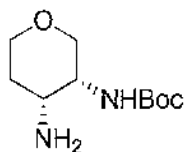
45 EM (IEN m/z): 206 (M+H)

TR (min): 0,64

Ejemplo de referencia 374-1

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

[Fórmula 408]



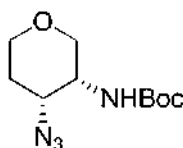
((3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo

5 Ejemplo de referencia 374-2

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

[Fórmula 409]

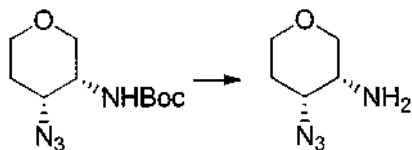
10



((3R,4R)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo

15 Ejemplo de referencia 375

[Fórmula 410]



20

1ª etapa

Se añadió TFA (1 ml) a una solución de cloroformo (1 ml) que contenía ((3R,4R)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (60 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la solución de reacción se ajustó a pH 12 con la adición de agua, cloroformo y una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de (3R,4R)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-amina (22 mg).

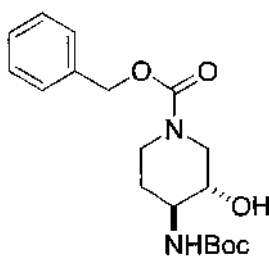
25

30 Ejemplo de referencia 376

El siguiente compuesto se sintetizó con referencia al documento WO2005/066176.

[Fórmula 411]

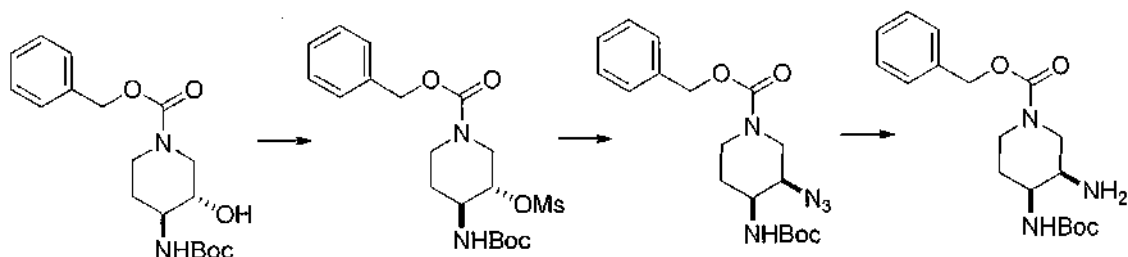
35



4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo

40 Ejemplo de referencia 377

[Fórmula 412]



1ª etapa

- 5 Se añadieron trietilamina (209 μ l) y cloruro de metanosulfonilo (93 μ l) a una solución de diclorometano (5 ml) que contenía 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo (350 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se refrigeró de nuevo con hielo, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 a 3:2), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo (535 mg).

2ª etapa

- 15 Se añadieron acetato sódico (204 mg) y azida sódica (161 mg) a una solución de DMF (5 ml) que contenía 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo (532 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. El pH de la solución de reacción se ajustó a pH 12 con la adición de agua y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 a 2:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de 3-azido-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de (cis)-bencilo (124 mg).

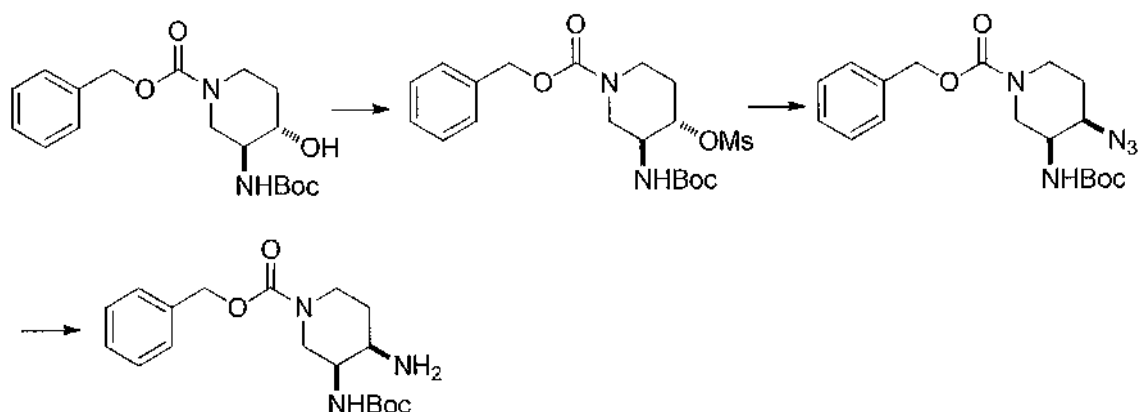
3ª etapa

- 25 Se añadió trifetilfosfina (172 mg) a una solución de tetrahidrofurano/agua (4,95/0,05 ml) que contenía 3-azido-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de (cis)-bencilo (123 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 6 horas. El pH de la solución de reacción se ajustó a pH 1 con la adición de agua y ácido clorhídrico 2 M. La solución de reacción se lavó con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 13 con la adición de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de 3-amino-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de (cis)-bencilo (61 mg).

Ejemplo de referencia 378

Los siguientes compuestos se sintetizaron con referencia al Ejemplo de referencia 377.

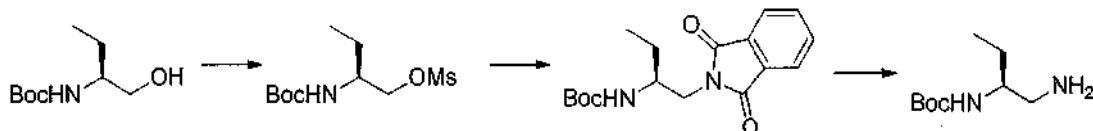
[Fórmula 413]



3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo
 4-azido-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de (cis)-bencilo
 4-amino-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de (cis)-bencilo

5 Ejemplo de referencia 379

[Fórmula 414]



10

1ª etapa

Se añadieron trietilamina (640 mg) y cloruro de metanosulfonilo (470 mg) a una solución de tetrahidrofurano (10 ml) que contenía (1-hidroxibutan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (600 mg) en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera metanosulfonato de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilo.

20 2ª etapa

Se añadió ftalimida potásica (650 mg) a una solución de DMF (10 ml) que contenía metanosulfonato de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilo obtenido en la 1ª etapa, seguido de agitación a 70 °C durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (300 ml) y se recogió por filtración un precipitado sólido. Posteriormente, el sólido obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de (2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (560 mg).

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

TR (min): 1,46

30

3ª etapa

Se añadió moohidrato de hidrazina (0,076 ml) a una solución de etanol (6 ml) que contenía (2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (250 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadió diisopropiléter, seguido de agitación. Se retiró materia insoluble. se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (1 ml) a la solución obtenida, se recogió por filtración el precipitado sólido, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de (1-aminobutan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (160 mg).

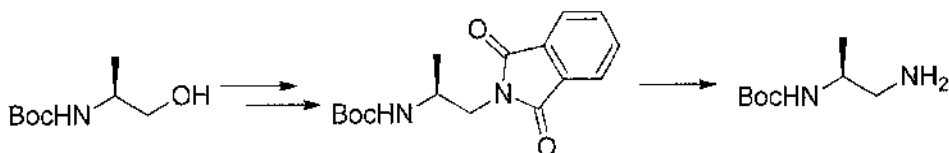
EM (IEN m/z): 190 (M+H)

40

Ejemplo de referencia 380

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

45 [Fórmula 415]



(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

50 EM (IEN m/z): 306 (M+H)

TR (min): 1,35

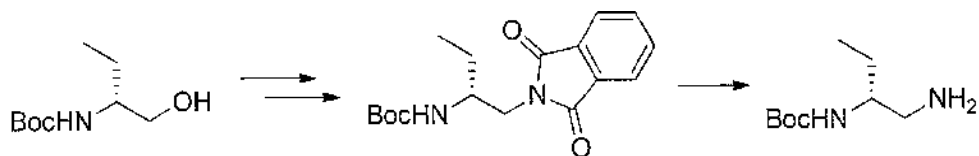
(1-aminopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

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

55 Ejemplo de referencia 381

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

[Fórmula 416]

5 (2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)butan-2-yl)carbamato de (R)-*terc*-butilo

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

TR (min): 1,46

(1-aminobutan-2-yl)carbamato de (R)-*terc*-butilo

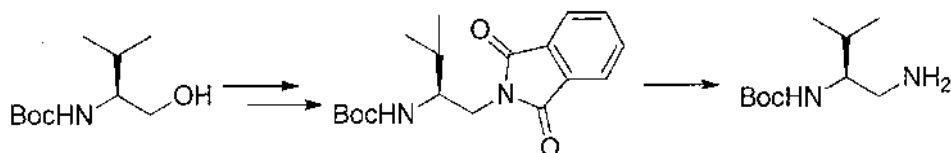
EM (IEN m/z): 190 (M+H)

10

Ejemplo de referencia 382

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

15 [Fórmula 417]

20 (1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-metilbutan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 333 (M+H)

TR (min): 1,56

(1-amino-3-metilbutan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

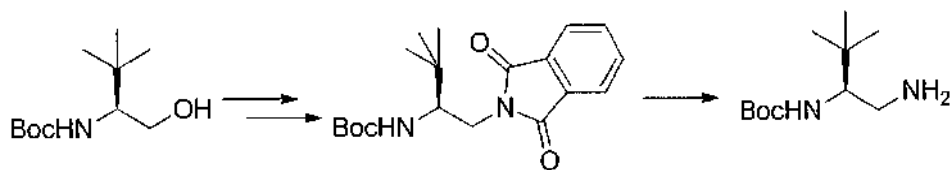
EM (IEN m/z): 203 (M+H)

25 Ejemplo de referencia 383

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

[Fórmula 418]

30

35 (1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 347 (M+H)

TR (min): 1,65

(1-amino-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 217 (M+H)

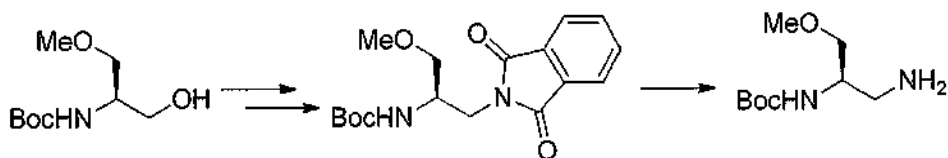
TR (min): 0,82

40 Ejemplo de referencia 384

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

[Fórmula 419]

45



(1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-metoxipropán-2-yl)carbamato de (R)-terc-butilo

EM (IEN m/z): 335 (M+H)

TR (min): 1,35

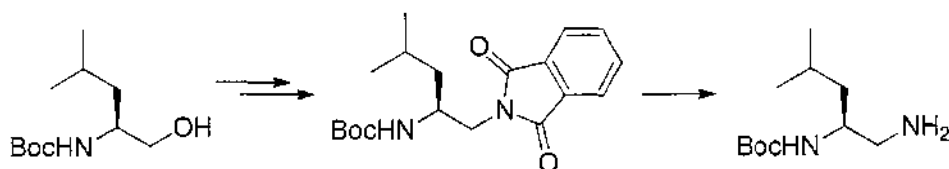
(1-amino-3-metoxipropán-2-yl)carbamato de (R)-terc-butilo

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

Ejemplo de referencia 385

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 379.

[Fórmula 420]



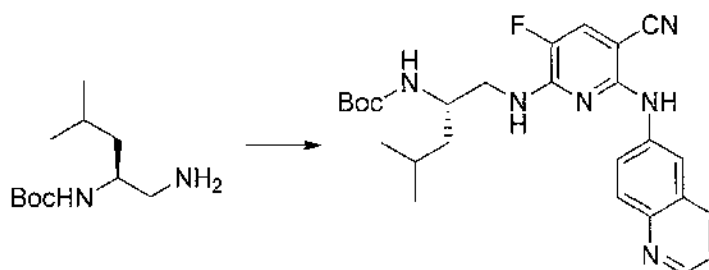
(1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-metilpentán-2-yl)carbamato de (S)-terc-butilo

EM (IEN m/z): 347 (M+H)

TR (min): 1,67

Ejemplo de referencia 386

[Fórmula 421]



Se añadieron carbonato potásico (139 mg) y 6-cloro-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo (60 mg) a un tubo que contenía una solución de 1,4-dioxano (2 ml) que contenía (1-amino-4-metilpentán-2-yl)carbamato de (S)-terc-butilo (76 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación con calentamiento a 140 °C durante 13,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente y se retiró un precipitado insoluble. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de (1-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentán-2-yl)carbamato de (S)-terc-butilo (50 mg).

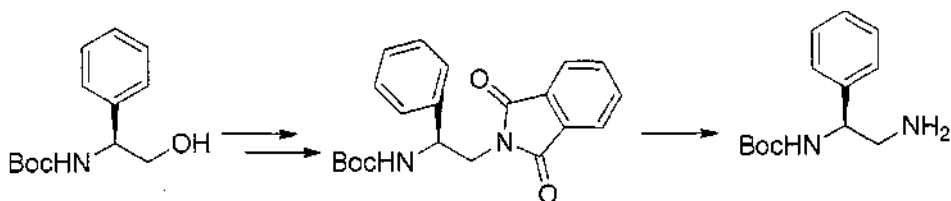
EM (IEN m/z): 479 (M+H)

TR (min): 1,39

Ejemplo de referencia 387

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

[Fórmula 422]



(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-1-feniletil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 367 (M+H)

5 TR (min): 1,62

(2-amino-1-feniletil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 237 (M+H)

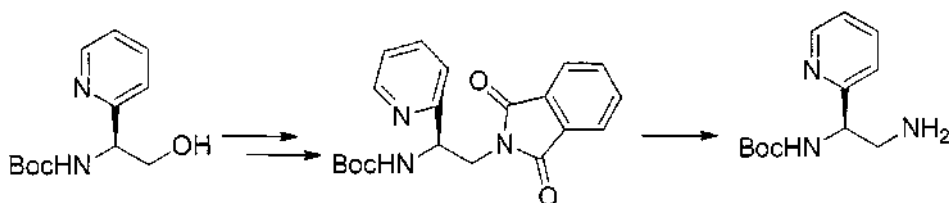
TR (min): 0,79

10 Ejemplo de referencia 388

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

[Fórmula 423]

15



(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-1-(piridin-2-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 368 (M+H)

20 TR (min): 1,35

(2-amino-1-(piridin-2-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 238 (M+H)

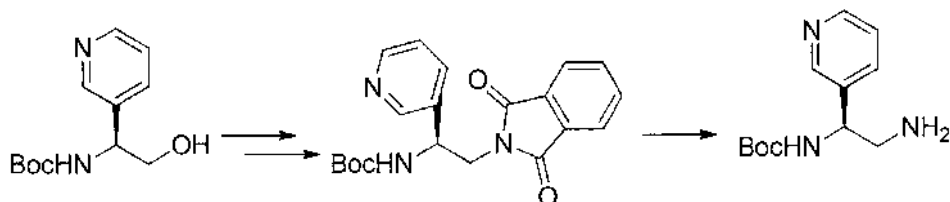
TR (min): 0,67

25 Ejemplo de referencia 389

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

[Fórmula 424]

30



(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-1-(piridin-3-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 368 (M+H)

35 TR (min): 1,00

(2-amino-1-(piridin-3-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 238 (M+H)

TR (min): 0,47

40 Ejemplo de referencia 390

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

[Fórmula 425]

45

(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-1-(tiofen-3-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 373 (M+H)

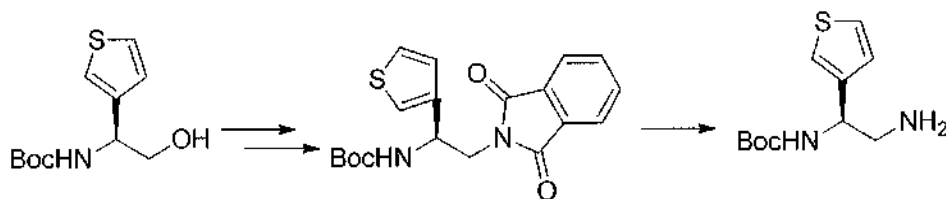
TR (min): 1,56

(2-amino-1-(tiofen-3-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

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

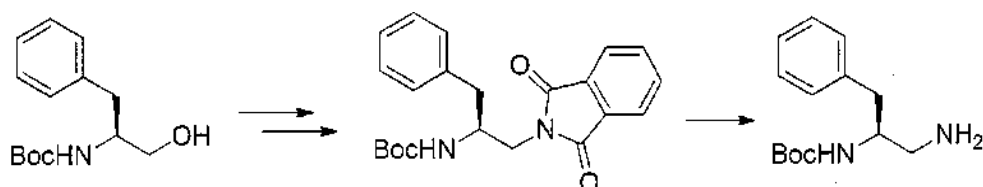
TR (min): 0,77

Ejemplo de referencia 391



Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 379.

[Fórmula 426]



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

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

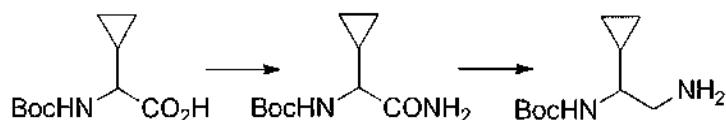
TR (min): 1,64

(1-amino-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

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

Ejemplo de referencia 392

[Fórmula 427]



1ª etapa

Se añadieron HOBt-H₂O (353 mg), WSC·HCl (460 mg), diisopropiletilamina (986 mg) y cloruro de amonio (500 mg) a una solución de DMF (5 ml) que contenía ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropil acético (500 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se le añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de (2-amino-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg).

EM (IEN m/z): 215 (M+H)

2ª etapa

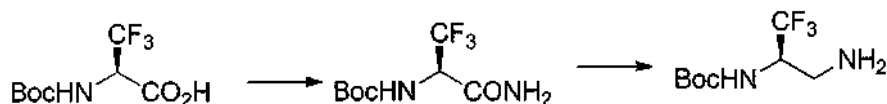
Se añadió lentamente un complejo borano-tetrahidrofurano (tetrahidrofurano 1,1 M, 1,69 ml) a una solución de tetrahidrofurano (5 ml) que contenía (2-amino-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg), seguido de reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió lentamente metanol a la solución de reacción hasta que ya no se formó más espuma. Además, se añadió cloroformo, el producto resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se usó directamente en la siguiente reacción.

EM (IEN m/z): 201 (M+H)

Ejemplo de referencia 393

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 392.

5 [Fórmula 428]



(3-amino-1,1,1-trifluoro-3-oxopropan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo

10 EM (IEN m/z): 241 (M-H)

(3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo

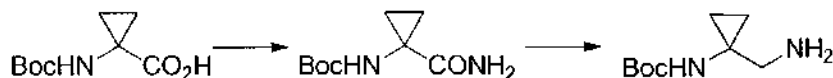
EM (IEN m/z): 229 (M+H)

Ejemplo de referencia 394

15

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 392.

[Fórmula 429]



20

(1-carbamoilciclopropil)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 201 (M+H)

(1-(aminometil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo

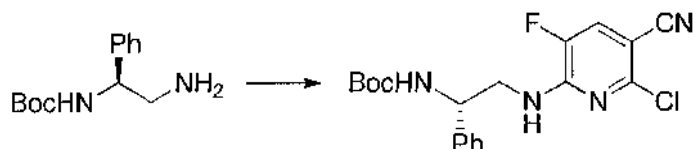
25 EM (IEN m/z): 187 (M+H)

Ejemplo de referencia 395

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

30

[Fórmula 430]



35 (2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-feniletíl)carbamato de (S)-*tert*-butilo

EM (IEN m/z): 391 (M+H)

TR (min): 1,71

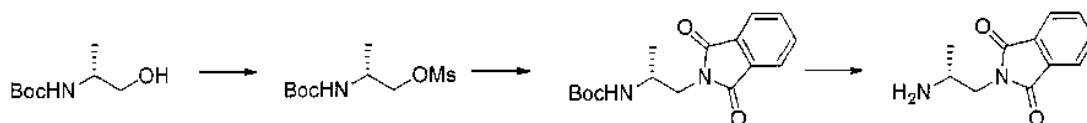
Ejemplo de referencia 396

40

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 1ª y 2ª etapas del Ejemplo de referencia 379 y la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 97.

[Fórmula 431]

45



(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo

EM (IEN m/z): 306 (M+H)

50 TR (min): 1,35

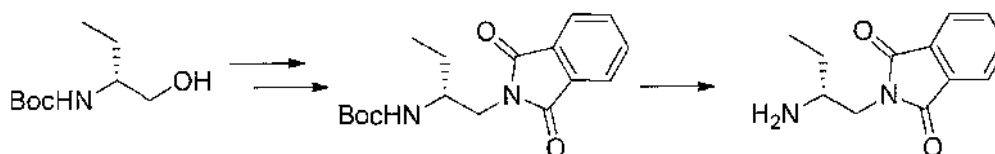
(R)-2-(2-aminopropil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 206 (M+H)
TR (min): 0,49

Ejemplo de referencia 397

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 396.

[Fórmula 432]



(1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)butan-2-yl)carbamato de (R)-*terc*-butilo

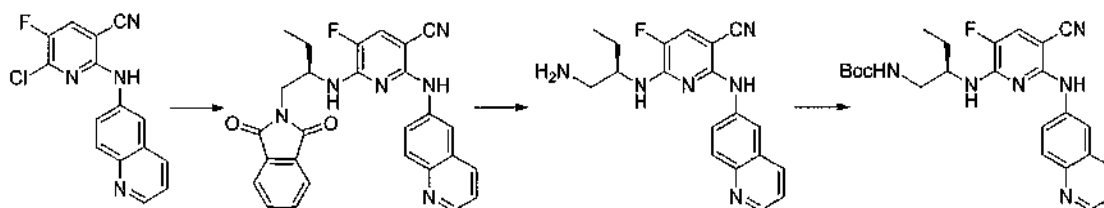
EM (IEN m/z): 319 (M+H)
TR (min): 1,46

(R)-2-(2-aminobutil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 219 (M+H)
TR (min): 0,59

Ejemplo de referencia 398

[Fórmula 433]



1ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (146 mg) y 6-cloro-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo (63 mg) a un tubo que contenía una solución de 1,4-dioxano (2 ml) que contenía (R)-2-(2-aminobutil)isoindolin-1,3-diona (60 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación con calentamiento a 140 °C durante 13 horas. La solución de reacción se enfrió, y se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3:2), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de (R)-6-((1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)butan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo (20 mg).

EM (IEN m/z): 481 (M+H)
TR (min): 1,13

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo 379.

(R)-6-((1-aminobutan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 351 (M+H)
TR (min): 0,68

3ª etapa

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

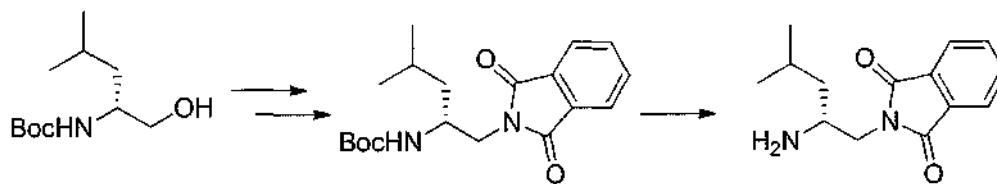
(2-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-yl)amino)butil) carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 451 (M+H)
TR (min): 1,21

Ejemplo de referencia 399

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 396.

[Fórmula 434]



5 (1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 347 (M+H)

TR (min): 1,65

(R)-2-(2-amino-4-metilpentil)isoindolin-1,3-diona

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

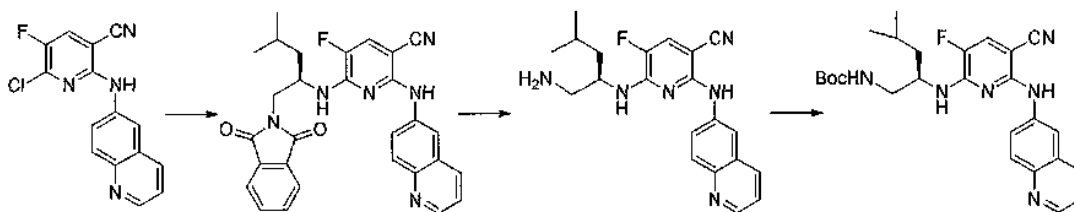
10 TR (min): 0,75

Ejemplo de referencia 400

[Fórmula 435]

15

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 398.



20 (R)-6-((1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 509 (M+H)

TR (min): 1,28

(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo

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

25 TR (min): 0,83

(2-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-4-metilpentil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 479 (M+H)

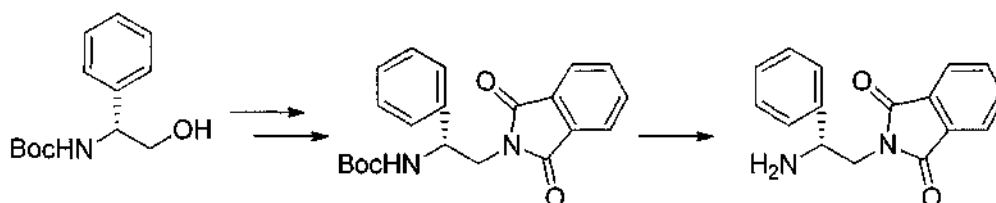
TR (min): 1,34

30 Ejemplo de referencia 401

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 396.

[Fórmula 436]

35



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

EM (IEN m/z): 367 (M+H)

40 TR (min): 1,61

(R)-2-(2-amino-2-feniletil)isoindolin-1,3-diona

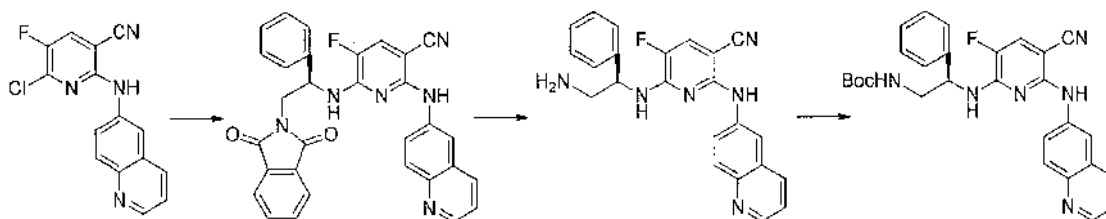
EM (IEN m/z): 267 (M+H)

TR (min): 0,73

Ejemplo de referencia 402

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 398.

5 [Fórmula 437]



(R)-6-((2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-feniletil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo

10 EM (IEN m/z): 529 (M+H)

TR (min): 1,29

(R)-6-((2-amino-1-feniletil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 399 (M+H)

TR (min): 0,76

15 (2-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-2-feniletil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 499 (M+H)

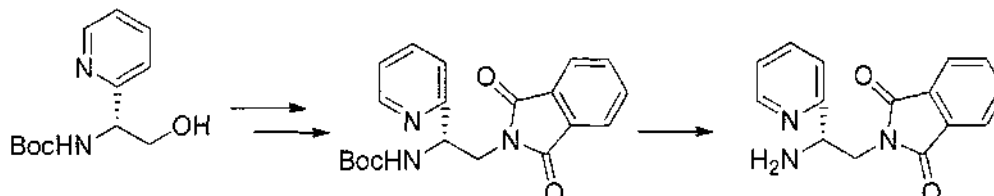
TR (min): 1,34

Ejemplo de referencia 403

20

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 396.

[Fórmula 438]



25

(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-(piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 368 (M+H)

TR (min): 1,35

30 (S)-2-(2-amino-2-(piridin-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 268 (M+H)

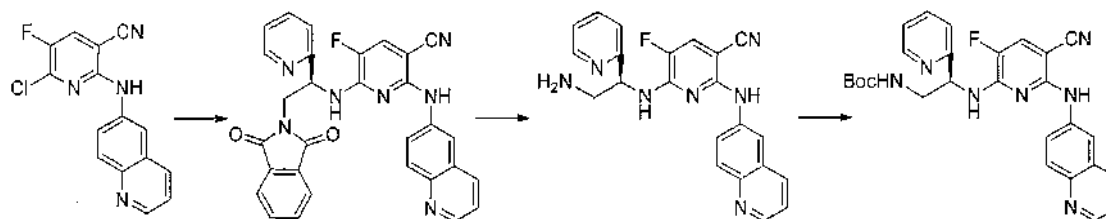
TR (min): 0,62

Ejemplo de referencia 404

35

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 398.

[Fórmula 439]



40

(S)-6-((2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-(piridin-2-il)etil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 530 (M+H)

TR (min): 1,14

(S)-6-((2-amino-1-(piridin-2-il)etil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 400 (M+H)

TR (min): 0,66

5 (2-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-2-(piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

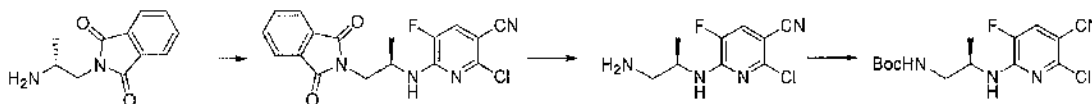
EM (IEN m/z): 500 (M+H)

TR (min): 1,15

Ejemplo de referencia 405

10

[Fórmula 440]



15 1ª etapa

Se añadieron 2,6-dicloro-5-fluoro-3-piridincarbonitrilo (3,3 g) y carbonato potásico (1,1 g) a una solución de DMF (5 ml) que contenía clorhidrato de (R)-2-(2-aminopropil)isoindolin-1,3-diona (690 mg), seguido de agitación con calentamiento a 60 °C durante 5,5 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 7:3, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de (R)-2-cloro-6-((1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo (300 mg).

25 EM (IEN m/z): 359 (M+H)

TR (min): 1,46

2ª etapa

30 Se añadió monohidrato de hidrazina (0,124 ml) a una solución de etanol/tetrahidrofurano (5 ml/1 ml) que contenía (R)-2-cloro-6-((1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo (300 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Además, se añadió monohidrato de hidrazina (0,062 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8,5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo y se retiró materia insoluble. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de (R)-6-((1-aminopropan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo (38 mg).

EM (IEN m/z): 229 (M+H)

TR (min): 0,65

40 3ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (127 mg) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (220 mg) a una solución de tetrahidrofurano/agua (8 ml/1,5 ml) que contenía (R)-6-((1-aminopropan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo (190 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 2:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo de (2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)propil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (160 mg).

EM (IEN m/z): 329 (M+H)

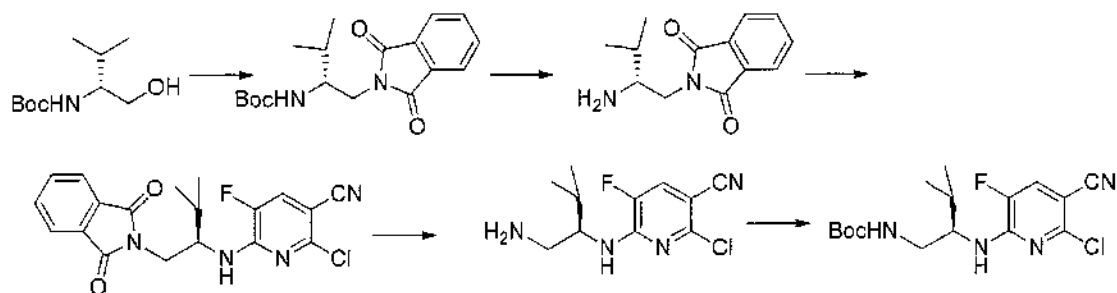
TR (min): 1,54

50

Ejemplo de referencia 406

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

55 [Fórmula 441]



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

EM (IEN m/z): 333 (M+H)

5 TR (min): 1,54

(R)-2-(2-amino-3-metilbutil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 233 (M+H)

TR (min): 0,67

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

10 EM (IEN m/z): 387 (M+H)

TR (min): 1,63

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

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

TR (min): 0,88

15 (2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-metilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 357 (M+H)

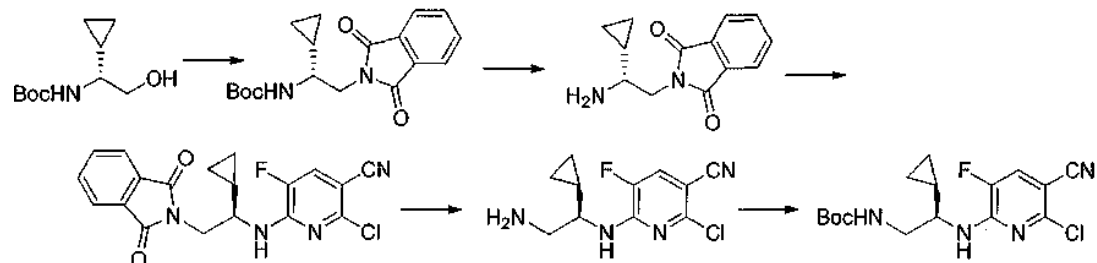
TR (min): 1,71

Ejemplo de referencia 407

20

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

[Fórmula 442]



25

(1-ciclopropil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 331 (M+H)

TR (min): 1,48

30 (R)-2-(2-amino-2-ciclopropiletil)isoindolin-1,3-diona

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

TR (min): 0,62

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

EM (IEN m/z): 385 (M+H)

35 TR (min): 1,57

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

EM (IEN m/z): 355 (M+H)

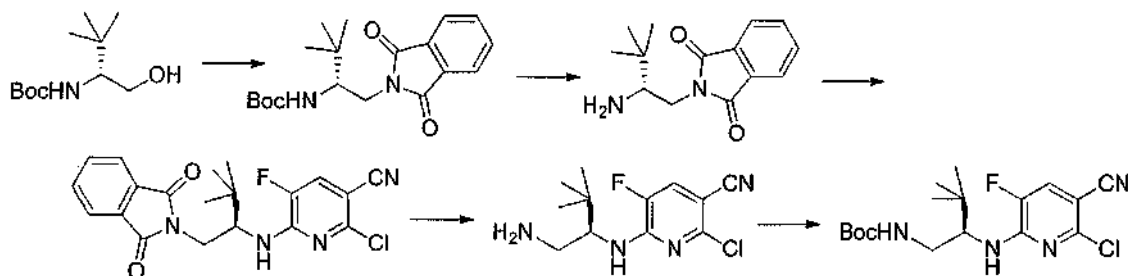
TR (min): 1,64

40 Ejemplo de referencia 408

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

[Fórmula 443]

45



(R)-2-(2-amino-3,3-dimetilbutil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 347 (M+H)

5 TR (min): 1,63

(1-(1,3-dioxindolin-2-il)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo

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

TR (min): 0,73

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

10 EM (IEN m/z): 401 (M+H)

TR (min): 1,70

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

EM (IEN m/z): 271 (M+H)

TR (min): 0,97

15 (2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3,3-dimetilbutil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 371 (M+H)

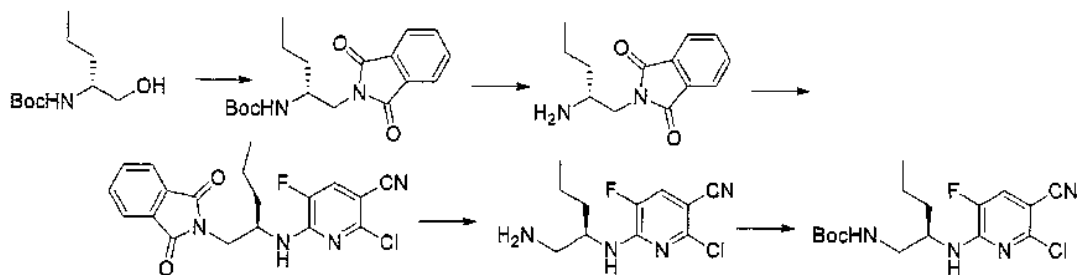
TR (min): 1,78

Ejemplo de referencia 409

20

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

[Fórmula 444]



25

(1-hidroxipentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 333 (M+H)

TR (min): 1,56

30 (R)-2-(2-aminopentil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 233 (M+H)

TR (min): 0,64

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

EM (IEN m/z): 387 (M+H)

35 TR (min): 1,65

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

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

TR (min): 0,86

40 (2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

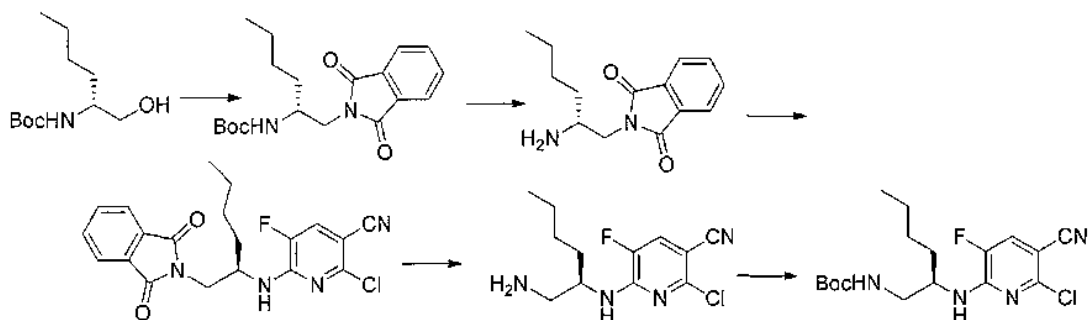
EM (IEN m/z): 357 (M+H)

TR (min): 1,73

Ejemplo de referencia 410

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

5 [Fórmula 445]



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

10 EM (IEN m/z): 401 (M+H)

TR (min): 1,79

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

EM (IEN m/z): 271 (M+H)

TR (min): 1,02

15 (2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,27 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,90 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,79 (a, 1H), 4,30-4,13 (m, 1H), 3,45-3,26 (m, 2H), 1,51-1,28 (m, 15H), 0,99-0,80 (m, 3H)

EM (IEN m/z): 371 (M+H)

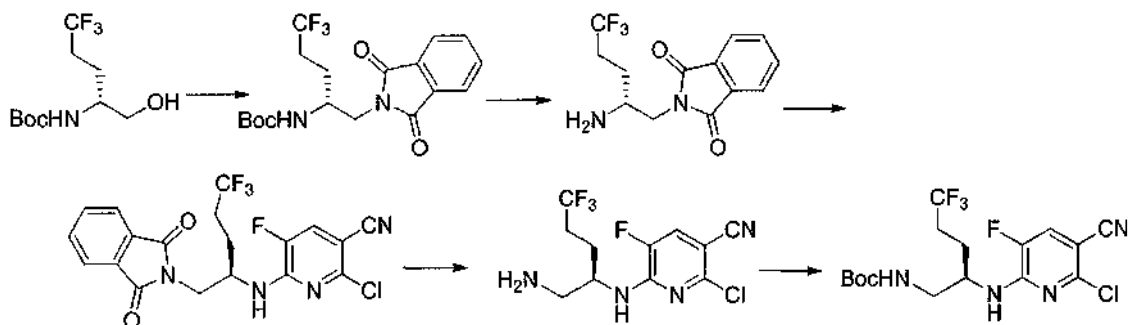
TR (min): 1,83

20

Ejemplo de referencia 411

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

25 [Fórmula 446]



(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-5,5,5-trifluoropentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo

30 EM (IEN m/z): 387 (M+H)

TR (min): 1,58

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

EM (IEN m/z): 441 (M+H)

TR (min): 1,64

35 (2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5,5,5-trifluoropentil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 412 (M+H)

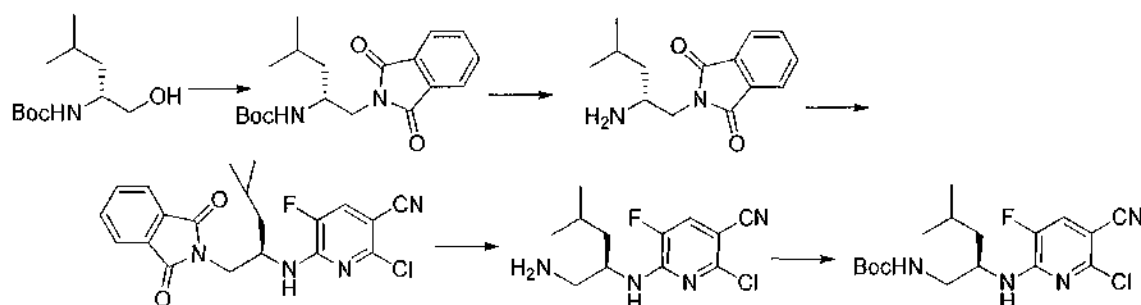
TR (min): 1,72

40

Ejemplo de referencia 412

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

[Fórmula 447]

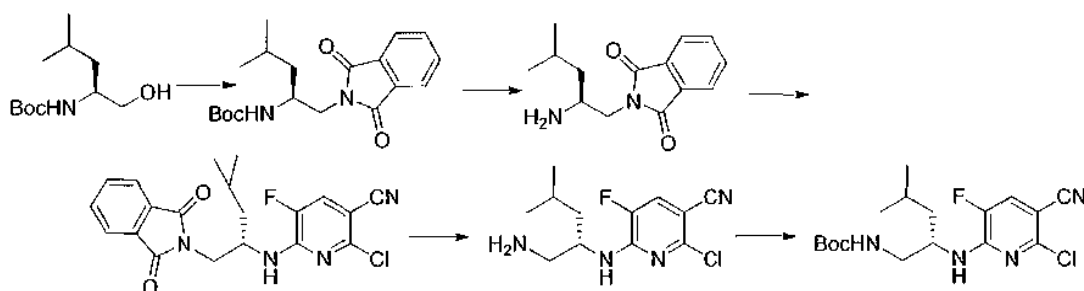


- 5 (1-(1,3-dioxindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo
 EM (IEN m/z): 347 (M+H)
 TR (min): 1,65
 (R)-2-(2-amino-4-metilpentil)isoindolin-1,3-diona
 EM (IEN m/z): 247 (M+H)
 10 TR (min): 0,75
 (R)-2-cloro-6-((1-(1,3-dioxindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo
 EM (IEN m/z): 401 (M+H)
 TR (min): 1,73
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo
 15 EM (IEN m/z): 271 (M+H)
 TR (min): 0,96
 (2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentil)carbamato de (R)-*terc*-butilo
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,27 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,74 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 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)
 20 EM (IEN m/z): 371 (M+H)
 TR (min): 1,81

Ejemplo de referencia 413

- 25 Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

[Fórmula 448]



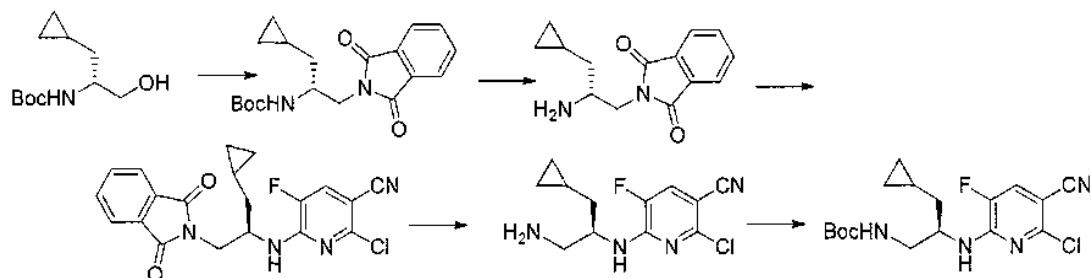
- 30 (1-(1,3-dioxindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo
 EM (IEN m/z): 347 (M+H)
 TR (min): 1,67
 (S)-2-(2-amino-4-metilpentil)isoindolin-1,3-diona
 35 EM (IEN m/z): 247 (M+H)
 TR (min): 0,76
 (S)-2-cloro-6-((1-(1,3-dioxindolin-2-il)-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo
 EM (IEN m/z): 401 (M+H)
 TR (min): 1,73
 (S)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo
 40 EM (IEN m/z): 271 (M+H)
 TR (min): 0,98
 (2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilpentil)carbamato de (S)-*terc*-butilo
 EM (IEN m/z): 371 (M+H)

TR (min): 1,81

Ejemplo de referencia 414

- 5 Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

[Fórmula 449]



10

(1-ciclopil-3-(1,3 -dioxindolin-2-il)propan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 345 (M+H)

TR (min): 1,57

(R)-2-(2-amino-3-ciclopilpropil)isoindolin-1,3-diona

15

EM (IEN m/z): 245 (M+H)

TR (min): 0,68

(R)-2-cloro-6-((1-ciclopil-3-(1,3-dioxindolin-2-il)propan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 399 (M+H)

TR (min): 1,66

20

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

EM (IEN m/z): 369 (M+H)

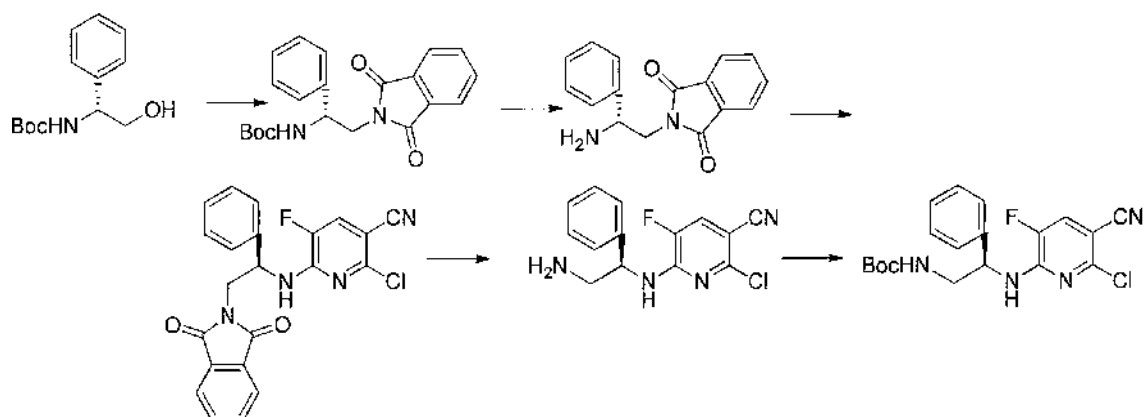
TR (min): 1,73

Ejemplo de referencia 415

25

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

[Fórmula 450]



30

(2-(1,3-dioxindolin-2-il)-1-feniletil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 367 (M+H)

TR (min): 1,61

35

(R)-2-(2-amino-2-feniletil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 267 (M+H)

TR (min): 0,73

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

EM (IEN m/z): 421 (M+H)

40

TR (min): 1,68

(R)-6-((2-amino-1-feniletil)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

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

TR (min): 0,93

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

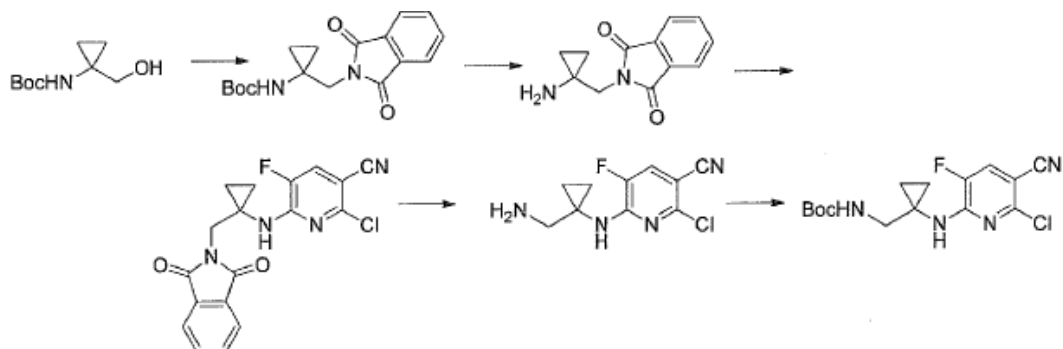
EM (IEN m/z): 391 (M+H)

TR (min): 1,72

Ejemplo de referencia 416

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en los Ejemplos de referencia 396 y 405.

[Fórmula 451]



(1-((1,3-dioxindolin-2-il)metil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 317 (M+H)

TR (min): 1,39

2-((1-aminociclopropil)metil)isoindolin-1,3-diona

EM (IEN m/z): 217 (M+H)

TR (min): 0,58

2-cloro-6-((1-((1,3-dioxindolin-2-il)metil)ciclopropil)amino)-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 371 (M+H)

TR (min): 1,52

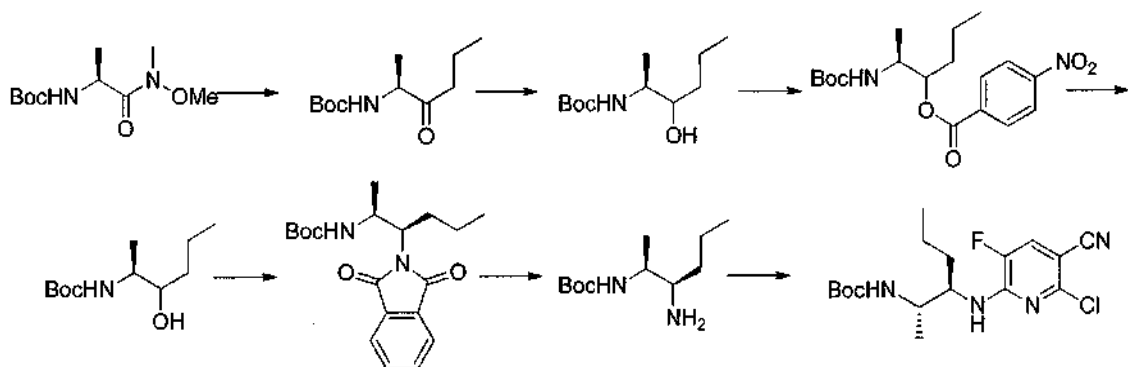
((1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

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

TR (min): 1,53

Ejemplo de referencia 417

[Fórmula 452]



1ª etapa

Se añadió gota a gota bromuro de *n*-propilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 2 M) (100 ml) a una solución de tetrahidrofurano (50 ml) que contenía (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (5 g) durante 30 minutos en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió gota a gota a ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el sólido obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 4:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo de (3-oxohexan-2-il)carbamato de

(S)-*terc*-butilo (3,7 g).
 EM (IEN m/z): 216 (M+H)
 TR (min): 1,37

5 2ª etapa

Se añadió borohidruro sódico (3,7 g) en porciones dividida a una solución de metanol/isopropanol (30 ml/30 ml) que contenía (3-oxohexan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (17,5 g) a temperatura ambiente, seguido a agitación durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo un sólido de color blanco de ((2S)-3-hidroxihexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (17 g).
 EM (IEN m/z): 218 (M+H)
 TR (min): 1,27

15 3ª etapa

Se añadieron gota a gota 4-nitrobenzoato (16,3 g), trifenilfosfina (32 g) y diisopropilazodicarboxilato (solución de tolueno al 40 %) (64 ml) a una solución de tetrahidrofurano (50 ml) que contenía ((2S)-3-hidroxihexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (17 g) durante 30 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se separó por destilación a partir de la solución de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5,5:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 4-nitrobenzoato de (2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)hexano-3-ilo (17 g).
 EM (IEN m/z): 367 (M+H)
 TR (min): 1,86

25 4ª etapa

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (60 ml) a una solución de tetrahidrofurano/metanol (50 ml/100 ml) que contenía 4-nitrobenzoato de (2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)hexano-3-ilo (17 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida 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 separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de ((2S)-3-hidroxihexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (9 g).
 EM (IEN m/z): 218 (M+H)
 TR (min): 1,27

40 5ª etapa

Se añadieron gota a gota ftalimida (8,2 g), trifenilfosfina (18 g) y diisopropilazodicarboxilato (solución de tolueno al 40 %) (37 ml) a una solución de tetrahidrofurano (50 ml) que contenía ((2S)-3-hidroxihexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (17 g) durante 30 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13,5 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 5,5:1 y hexano : acetona = 9:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo de ((2S,3R)-3-(1,3-dioxindolin-2-il)hexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (6 g).
 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 = 6,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz)
 EM (IEN m/z): 347 (M+H)
 TR (min): 1,70

50 6ª etapa

Se añadió monohidrato de hidrazina (2,6 g) a una solución de etanol (20 ml) que contenía ((2S,3R)-3-(1,3-dioxindolin-2-il)hexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (6 g), seguido de agitación a 80 °C durante 6 horas. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo y se retiró materia insoluble. Además, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera ((2S,3R)-3-aminohexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (6 g).
 EM (IEN m/z): 217 (M+H)
 TR (min): 0,79

60 7ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (4,8 g) y 2,6-dicloro-5-fluoro-3-piridincarbonitrilo (3,3 g) a una solución de DMF (10 ml) que contenía ((2S,3R)-3-aminohexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (6 g), seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. Se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato

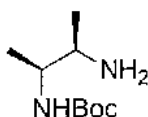
sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 → 4,5:1), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color naranja de ((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (3,8 g).

- 5 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,29 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,76 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,67 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 1,70-1,29 (m, 13H), 1,17 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,94 (t, 3H, J = 7,3 Hz)
EM (IEN m/z): 371 (M+H)
TR (min): 1,78

10 Ejemplo de referencia 418

Los siguientes compuestos se obtuvieron con referencia a Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 8, n.º, 14, págs. 2381-2401, 1997.

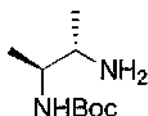
15 [Fórmula 453]



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

- 20 EM (IEN m/z): 189 (M+H)

[Fórmula 454]



- 25 ((2S,3S)-3-aminobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo
EM (IEN m/z): 189 (M+H)

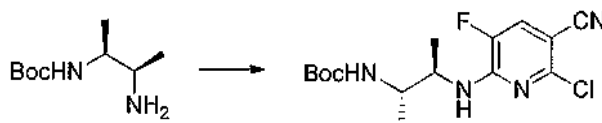
TR (min): 0,62

30 Ejemplo de referencia 419

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 7ª etapa del Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 455]

35



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

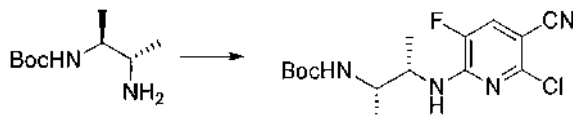
EM (IEN m/z): 343 (M+H)

40

Ejemplo de referencia 420

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 7ª etapa del Ejemplo de referencia 417.

45 [Fórmula 456]



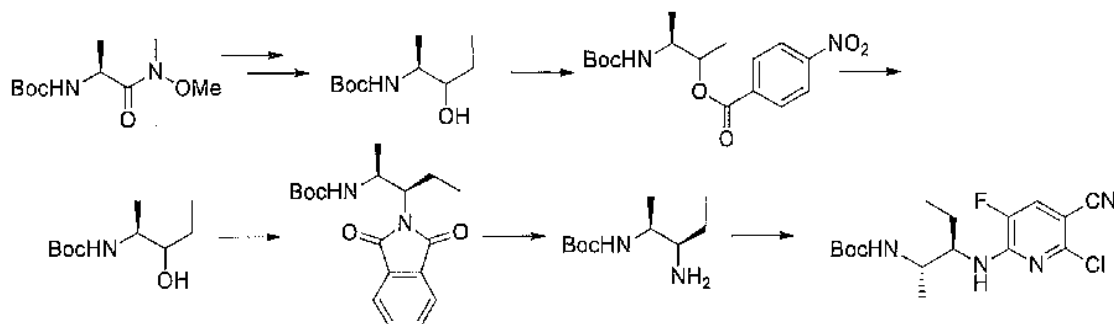
((2S,3S)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo
 EM (IEN m/z): 343 (M+H)
 TR (min): 1,63

5 Ejemplo de referencia 421

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 457]

10



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

EM (IEN m/z): 204 (M+H)

TR (min): 1,12

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

EM (IEN m/z): 353 (M+H)

TR (min): 1,75

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

EM (IEN m/z): 204 (M+H)

TR (min): 1,13

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

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,84 (dd, 2H, J = 3,3, 5,4 Hz), 7,72 (dd, 2H, J = 3,3, 5,4 Hz), 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 = 6,6 Hz), 0,86 (d, 3H, J = 7,3 Hz) EM (IEN m/z): 333 (M+H)

TR (min): 1,56

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

EM (IEN m/z): 203 (M+H)

TR (min): 0,69

((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 = 9,9 Hz), 5,76 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 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 = 7,2 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,7 Hz)

EM (IEN m/z): 357 (M+H)

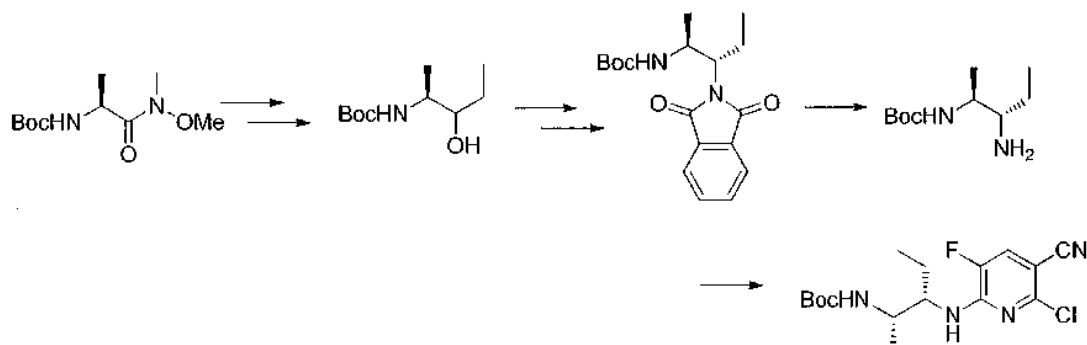
TR (min): 1,67

35

Ejemplo de referencia 422

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

40 [Fórmula 458]



((2S,3S)-3-(1,3-dioxindolin-2-il)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,85 (dd, 2H, J = 3,3, 5,4 Hz), 7,73 (dd, 2H, J = 3,3, 5,4 Hz), 5,50 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,12-4,09 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,87 (d, 3H, J = 7,3 Hz)

EM (IEN m/z): 333 (M+H)

TR (min): 1,56

((2S,3S)-3-aminopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 203 (M+H)

TR (min): 0,67

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

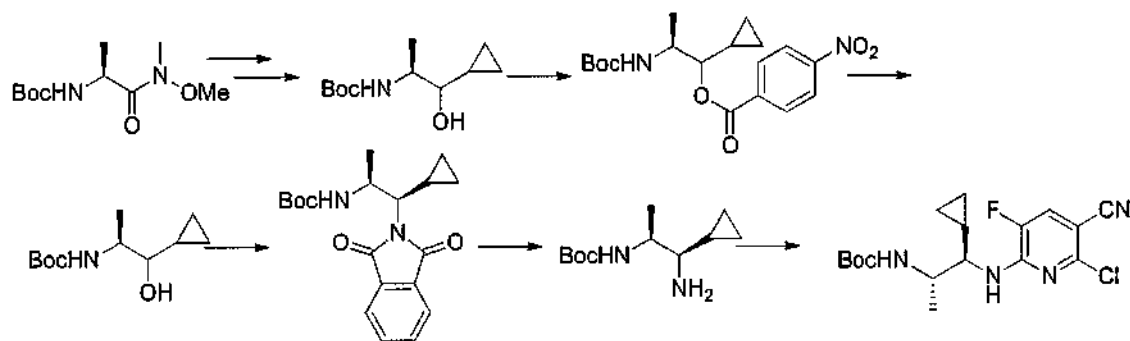
EM (IEN m/z): 357 (M+H)

TR (min): 1,72

Ejemplo de referencia 423

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 459]



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

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

TR (min): 1,14

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

EM (IEN m/z): 365 (M+H)

TR (min): 1,76

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

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

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, 6,8 Hz), 2,25-1,75 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 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

((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclopropilpropan-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 = 3,3 Hz), 0,98-0,85 (m, 1H), 0,73-0,40 (m, 4H)

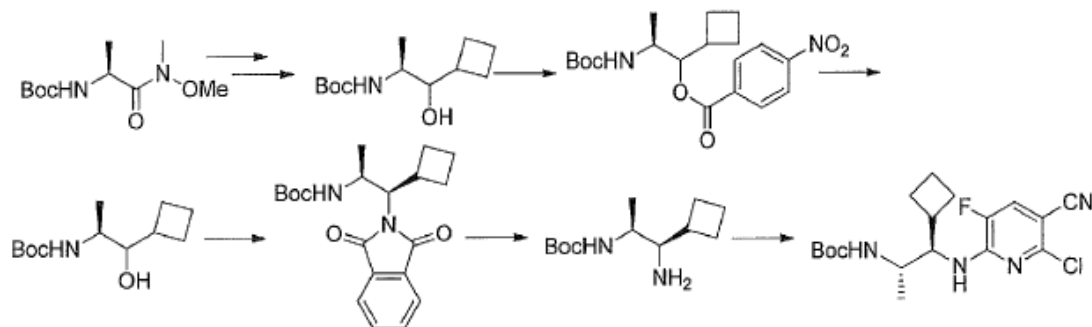
EM (IEN m/z): 369 (M+H)

TR (min): 1,72

Ejemplo de referencia 424

5 Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 460]



10

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

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 *tert*-butilo

15 EM (IEN m/z): 359 (M+H)

TR (min): 1,71

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

EM (IEN m/z): 229 (M+H)

TR (min): 0,85

20 ((1R,2S)-1-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1-ciclobutilpropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

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

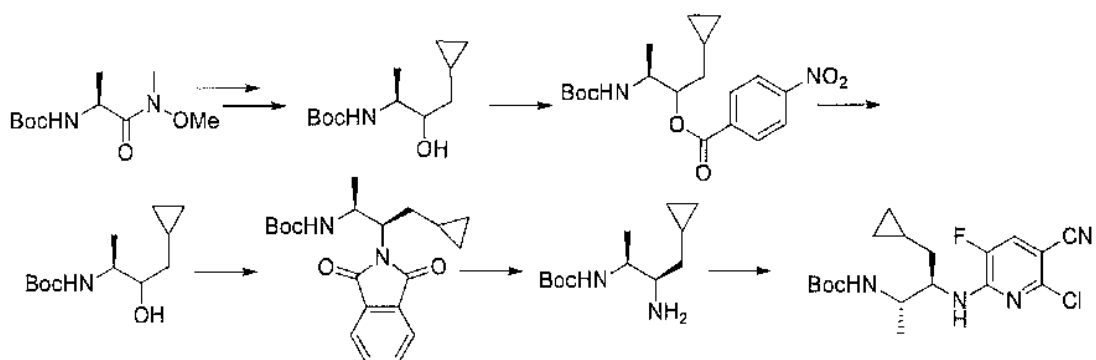
TR (min): 1,83

Ejemplo de referencia 425

25

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 461]



30

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

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

TR (min): 1,32

35 (3S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-ciclopropilbutan-2-il)4-nitrobenzoato

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

TR (min): 1,89

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

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

40 TR (min): 1,32

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

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 = 6,6 Hz)

EM (IEN m/z): 359 (M+H)

TR (min): 1,70

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

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

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,29 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 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 = 7,3 Hz)

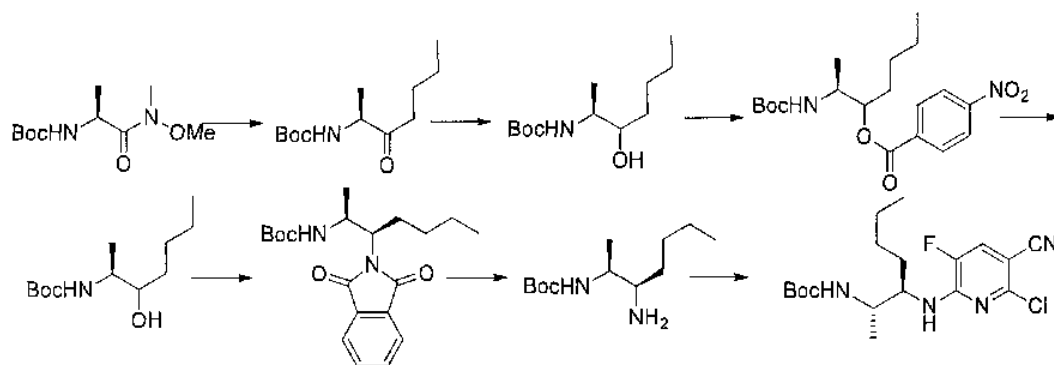
EM (IEN m/z): 383 (M+H)

TR (min): 1,77

Ejemplo de referencia 426

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 462]



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

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

TR (min): 1,53

((2S)-3-hidroxiheptano-2-il)carbamato de *terc*-butilo

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

TR (min): 1,40

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

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

((2S,3R)-3-(1,3-dioxindolin-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)

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

TR (min): 1,81

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

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

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,29 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,74 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 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 = 6,3 Hz)

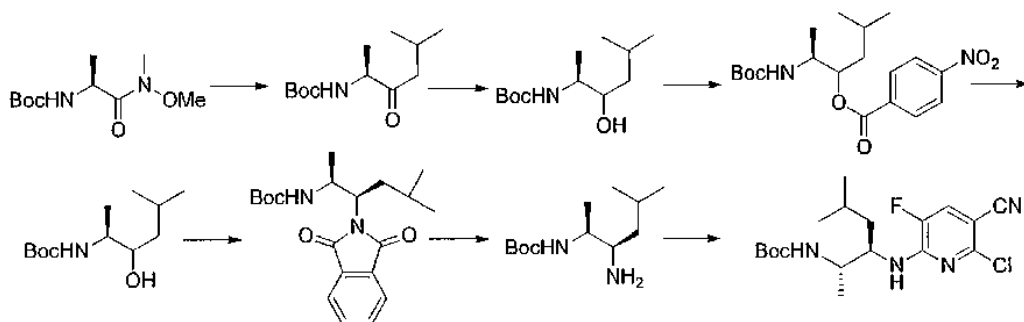
EM (IEN m/z): 385 (M+H)

TR (min): 1,87

Ejemplo de referencia 427

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 463]



(5-metil-3-oxohexan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

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

5 TR (min): 1,53

((2S)-3-hidroxi-5-metilhexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

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

TR (min): 1,42

4-nitrobenzoato de (2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilhexan-3-ilo

10 EM (IEN m/z): 381 (M+H)

TR (min): 1,95

((2S)-3-hidroxi-5-metilhexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

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

TR (min): 1,42

15 ((2S,3R)-3-(1,3-dioxindolin-2-il)-5-metilhexan-2-il)carbamato de *tert*-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 = 6,6 Hz), 0,92-0,84 (m, 6H)

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

TR (min): 1,80

20 ((2S,3R)-3-amino-5-metilhexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

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

TR (min): 0,89

((2S,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-5-metilhexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,29 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,69 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,67 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,46-4,28 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 1,70-1,32 (m, 12H), 1,16 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,94 (dd, 6H, J = 6,6, 2,0 Hz)

25 EM (IEN m/z): 385 (M+H)

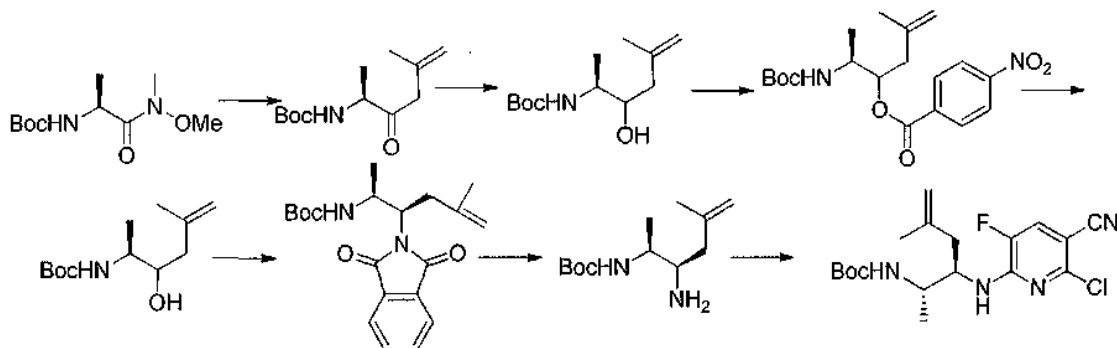
TR (min): 1,86

Ejemplo de referencia 428

30

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 464]



35

(5-metil-3-oxohexa-5-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

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

TR (min): 1,40

40 ((2S)-3-hidroxi-5-metilhexa-5-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

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

TR (min): 1,30

4-nitrobenzoato de (2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilhexano-3-ilo

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

TR (min): 1,85

((2S)-3-hidroxi-5-metilhexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

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

5 TR (min): 1,30

((2S,3R)-3-(1,3-dioxoindolin-2-il)-5-metilhexa-5-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 359 (M+H)

TR (min): 1,71

((2S,3R)-3-amino-5-metilhexa-5-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo

10 EM (IEN m/z): 229 (M+H)

TR (min): 0,90

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

EM (IEN m/z): 383 (M+H)

TR (min): 1,77

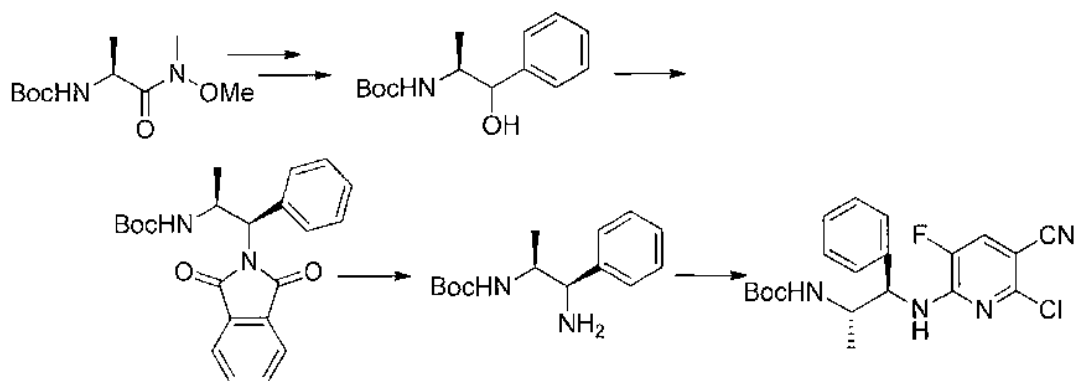
15

Ejemplo de referencia 429

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 1ª, 2ª, 5ª, 6ª y 7ª etapas del Ejemplo de referencia 417.

20

[Fórmula 465]



25 ((2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

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

TR (min): 1,34

((1R,2S)-1-(1,3-dioxoindolin-2-il)-1-fenilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

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

30 TR (min): 1,67

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

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

35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,95 (a, 1H), 7,42-7,19 (m, 6H), 5,04 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,37-4,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,13 (d, 3H, J = 6,3 Hz)

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

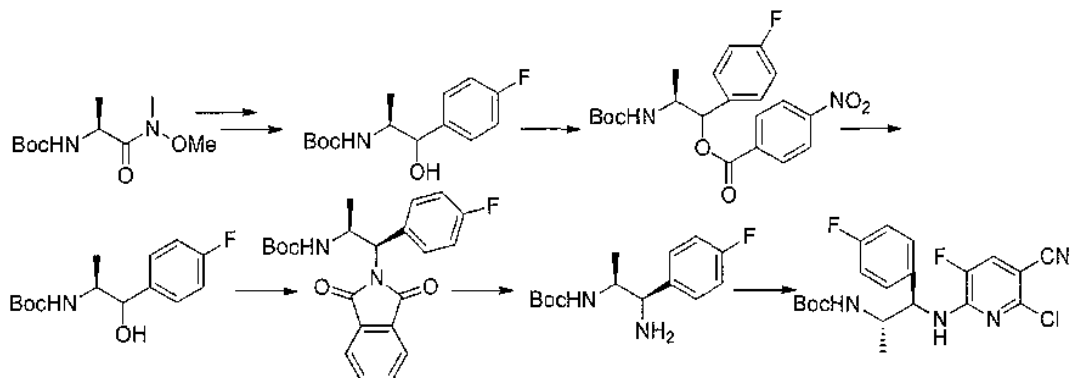
TR (min): 1,96

40

Ejemplo de referencia 430

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 466]



((2S)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxiopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 270 (M+H)

5 TR (min): 1,57

4-nitrobenzoato de (2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(4-fluorofenil)propilo

EM (IEN m/z): 419 (M+H)

TR (min): 1,85

((2S)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxiopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

10 EM (IEN m/z): 270 (M+H)

TR (min): 1,57

((1R,2S)-1-(1,3 -dioxoindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 399 (M+H)

TR (min): 1,74

15 ((1R,2S)-1-amino-1-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

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

20 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 = 5,9 Hz), 4,36-4,16 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz)

EM (IEN m/z): 423 (M+H)

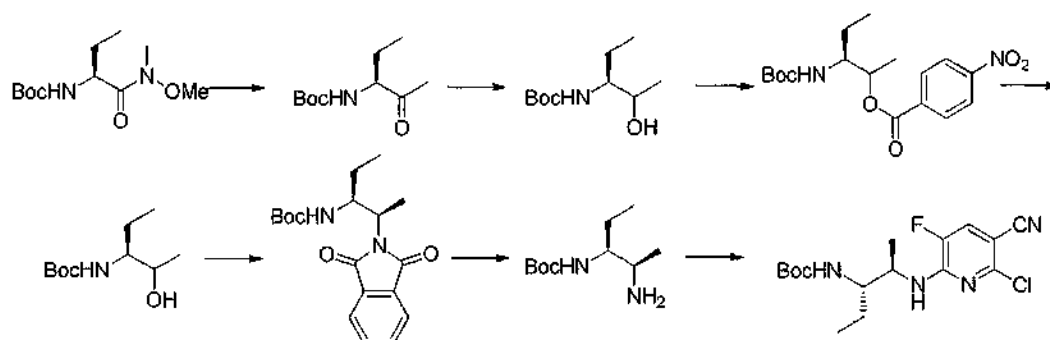
TR (min): 1,81

Ejemplo de referencia 431

25

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 467]



30

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

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

TR (min): 1,19

35 ((3S)-2-hidroxipentan-3-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 204 (M+H)

TR (min): 1,09

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

EM (IEN m/z): 353 (M+H)

TR (min): 1,75

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

EM (IEN m/z): 204 (M+H)

TR (min): 1,09

5 ((2R,3S)-2-(1,3-dioxoindolin-2-il)pentan-3-il)carbamato de *terc*-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,89-7,75 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 4,46 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 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

10 ((2R,3S)-2-aminopentan-3-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 203 (M+H)

TR (min): 0,69

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

15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,25 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 4,46 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 1,71-1,30 (m, 11H), 1,17 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,6 Hz)

EM (IEN m/z): 357 (M+H)

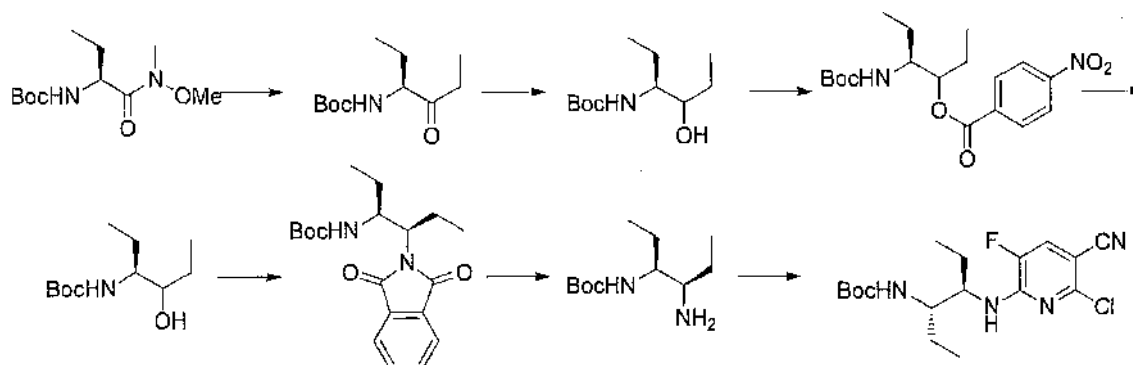
TR (min): 1,72

Ejemplo de referencia 432

20

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 468]



25

(4-oxohexan-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

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

TR (min): 1,36

30 ((3S)-4-hidroxihexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 218 (M+H)

TR (min): 1,26

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

EM (IEN m/z): 367 (M+H)

35 TR (min): 1,85

((3S)-4-hidroxihexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo

EM (IEN m/z): 218 (M+H)

TR (min): 1,26

((3S,4R)-4-(1,3-dioxoindolin-2-il)hexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo

40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,89-7,78 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 4,46 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 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

((3S,4R)-4-aminohexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo

45 EM (IEN m/z): 217 (M+H)

TR (min): 0,75

((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 = 9,9 Hz), 5,80 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,43 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,29-4,05 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 1,78-1,27 (m, 13H), 1,00 (t, 3H, J = 7,7 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

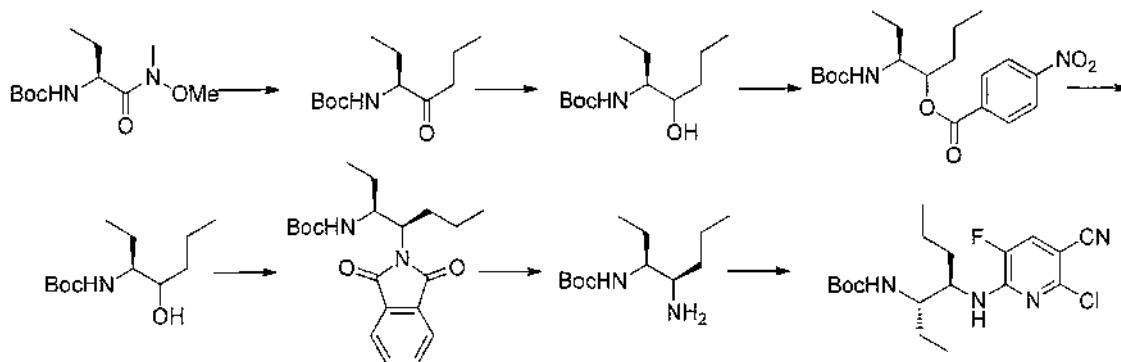
50 EM (IEN m/z): 371 (M+H)

TR (min): 1,77

Ejemplo de referencia 433

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

5 [Fórmula 469]



(4-oxoheptan-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

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

TR (min): 1,53

((3S)-4-hidroxiheptan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

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

TR (min): 1,39

15 4-nitrobenzoato de (3S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)heptan-4-ilo

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

TR (min): 1,95

((3S)-4-hidroxiheptan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

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

20 TR (min): 1,42

((3S,4R)-4-(1,3-dioxindolin-2-il)heptan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,86-7,78 (m, 2H), 7,77-7,65 (m, 2H), 4,42 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,20-4,00 (m, 2H), 2,42-2,12 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,08 (m, 4H), 0,96-0,84 (m, 6H)

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

25 TR (min): 1,79

((3S,4R)-4-aminoheptan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

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

TR (min): 0,89

((3S,4R)-4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)heptan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,27 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 5,80 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,43 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,37-4,21 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 1H), 1,70-1,19 (m, 15H), 1,05-0,87 (m, 6H)

EM (IEN m/z): 385 (M+H)

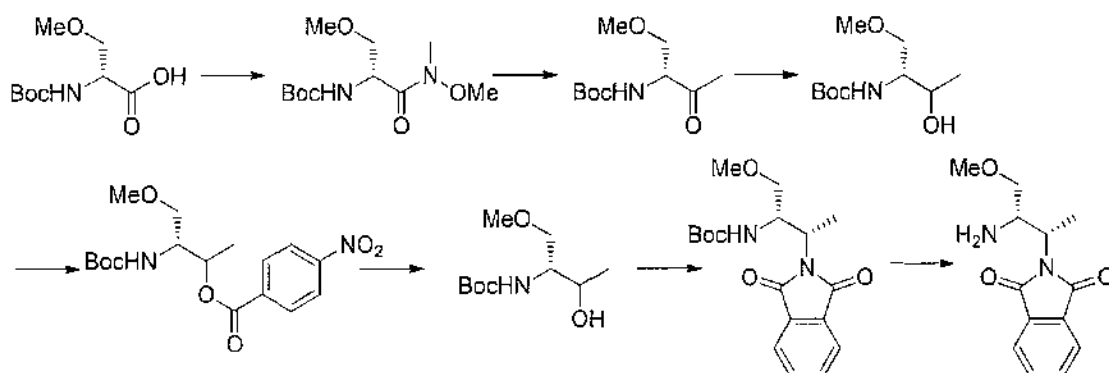
TR (min): 1,88

35 Ejemplo de referencia 434

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 417.

[Fórmula 470]

40



1ª etapa

- 5 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,9 g) a una solución de diclorometano (10 ml) que contenía ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-3-metoxipropiónico (2 g) en un baño de hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron trietilamina (1,2 g) y N,O-dimetilhidroxilamina (1,2 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se añadió gota a gota a ácido clorhídrico 4 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo de (1-(metoxi(metil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo (1,8 g).
 10 EM (IEN m/z): 263 (M+H)
 TR (min): 1,03

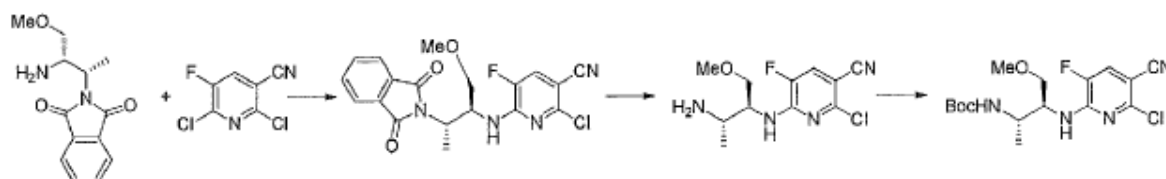
2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª y 7ª etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 1ª, 2ª, 3ª, 4ª y 5ª etapas del Ejemplo de referencia 417 y la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 97.

- 20 (1-metoxi-3-oxobutan-2-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo
 EM (IEN m/z): 218 (M+H)
 TR (min): 1,07
 ((2R)-3-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo
 25 EM (IEN, m/z): 220 (M+H)
 TR (min): 0,92
 4-nitrobenzoato de (3R)-3-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)-4-metoxibutan-2-ilo
 EM (IEN m/z): 369 (M+H)
 TR (min): 1,67
 30 ((2R)-3-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo
 EM (IEN m/z): 220 (M+H)
 TR (min): 0,92
 ((2S,3S)-3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metoxibutan-2-il)carbamato de *tert*-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 = 6,6 Hz), 1,45 (s, 9H)
 35 EM (IEN m/z): 349 (M+H)
 TR (min): 1,50
 2-((2S,3S)-3-amino-4-metoxibutan-2-il)isoindolin-1,3-diona
 EM (IEN m/z): 249 (M+H),
 40 TR (min): 0,64

Ejemplo de referencia 435

[Fórmula 471]



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 405.

- 5 2-cloro-6-(((2S,3S)-3-(1,3-dioxindolin-2-il)-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoronicotinonitrilo
EM (IEN m/z): 403 (M+H),
TR (min): 1,59

2ª etapa

- 10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 379.
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

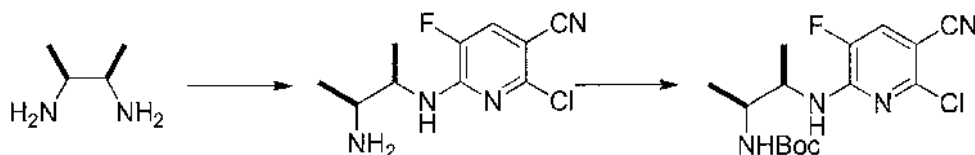
3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 395.

- 20 ((2S,3S)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metoxibutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,31 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,17 (d 1H, J = 8,9 Hz), 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 = 7,2 Hz)
EM (IEN m/z): 373 (M+H)
TR (min): 1,60

- 25 Ejemplo de referencia 436

[Fórmula 472]



- 30 1ª etapa

Se añadieron 2,6-dicloro-5-fluoro-3-piridincarbonitrilo (300 mg) y carbonato potásico (1,1 g) a una solución de DMF (6 ml) que contenía meso-2,3-diaminobutano (690 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3,5 horas. Después de la refrigeración de la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por NH cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1 a 3:2), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 6-(((*cis*)-3-aminobutan-2-il)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo (150 mg).

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

2ª etapa

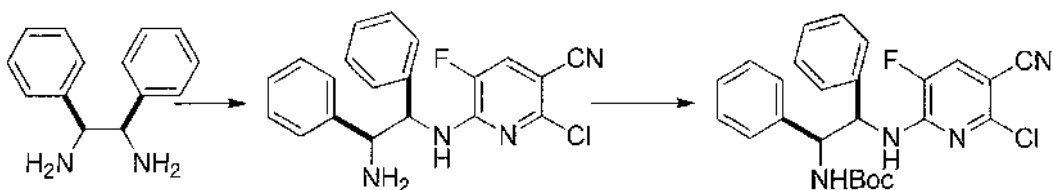
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 395.

- 45 ((*cis*)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,26 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 6,88 (a, 1H), 4,59 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,26-4,10 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,24-1,14 (m, 6H)
EM (IEN m/z): 343 (M+H)
TR (min): 1,62

- 50 Ejemplo de referencia 437

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 436.

- 55 [Fórmula 473]



6-(((cis)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 367 (M+H)

5 TR (min): 1,05

((cis)-2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-1,2-difeniletil)carbamato de *terc*-butilo

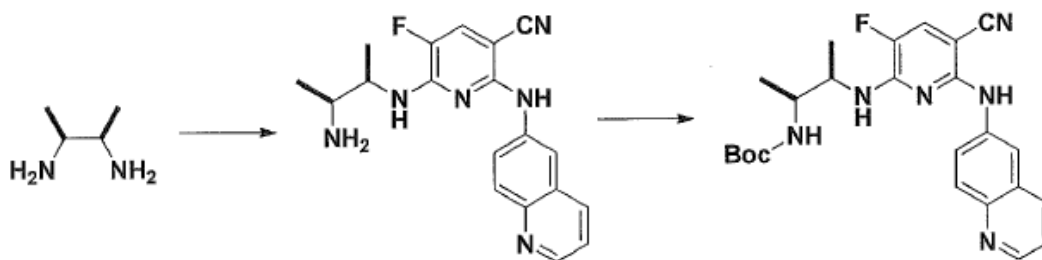
EM (IEN m/z): 467 (M+H)

TR (min): 1,87

10 Ejemplo de referencia 438

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 386 y la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 396.

15 [Fórmula 474]



1ª etapa

20

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 386.

6-(((cis)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 351 (M+H)

TR (min): 0,59

25

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 395.

((cis)-3-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

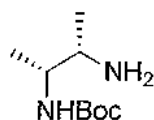
30 EM (IEN m/z): 451 (M+H)

TR (min): 1,21

Ejemplo de referencia 439-1

35 Los siguientes compuestos se obtuvieron con referencia a Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 8, n.º, 14, págs. 2381-2401, 1997.

[Fórmula 475]



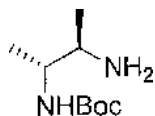
40

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

EM (IEN m/z): 343 (M+H), 341 (M-H)

45

[Fórmula 476]

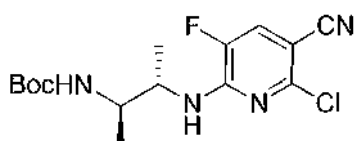


- 5 ((2R,3R)-3-aminobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo
EM (IEN m/z): 343 (M+H), 341 (M-H)

Ejemplo de referencia 439-2

- 10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 7ª etapa del Ejemplo de referencia 417.

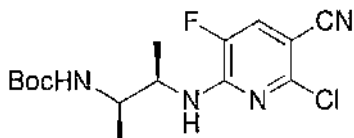
[Fórmula 477]



- 15 ((2R,3S)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo
EM (IEN m/z): 343 (M+H), 341 (M-H)

[Fórmula 478]

20



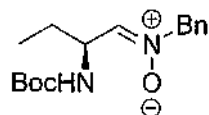
- 25 ((2R,3R)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo
EM (IEN m/z): 343 (M+H), 341 (M-H)

Ejemplo de referencia 440

El siguiente compuesto se obtuvo con referencia a Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania), 2004, vol. 337, n.º 12, págs. 654-667.

30

[Fórmula 479]

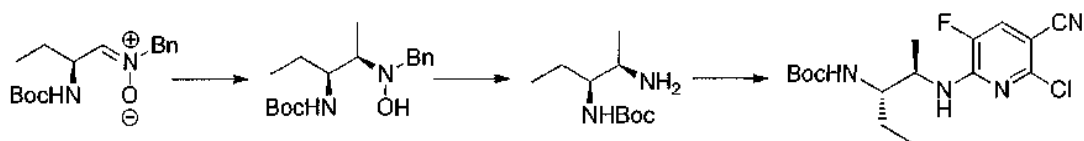


- 35 (S,Z)-N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butilidina)-1-fenilmetanoaminaóxido

Ejemplo de referencia 441

[Fórmula 480]

40



1ª etapa

Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de éter etílico 3 M, 0,86 ml) a una solución de tetrahidrofurano (5 ml) que contenía (S,Z)-N-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butilidina)-1-fenilmetanoaminaóxido (250 mg) a -50 °C, seguido de agitación de -50 °C a -35 °C durante 2 horas. Además, se añadió bromuro de metilmagnesio (solución de éter etílico 3 M, 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 la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 19:1 a 4:1), y se obtuvo de esa manera ((3S,4R)-4-(bencil(hidroxi)amino)pentan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (39 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,39-7,18 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 4,43 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,11 (d, 1H, J = 13,9 Hz), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,64 (d, 1H, J = 13,9 Hz), 2,78-2,68 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,44-1,26 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 9H)

2ª etapa

Se preparó una solución de metanol (20 ml) que contenía ((3S,4R)-4-(bencil(hidroxi)amino)pentan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (39 mg) y se sometió a una reacción de hidrogenación (45 °C; 10 MPa (100 bar); caudal: 1 ml/min; 20 % Pd(OH)₂/C) usando H-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de ((3S,4R)-4-aminopentan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (27 mg).

3ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 7ª etapa del Ejemplo de referencia 417.

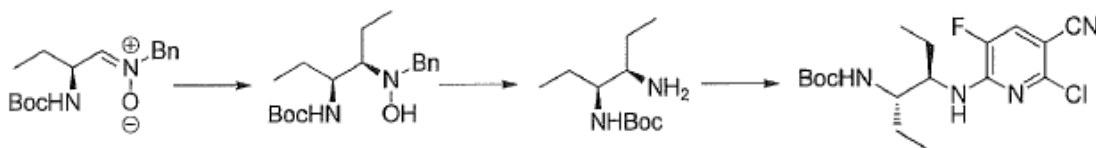
((2R,3S)-2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)pentan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 357 (M+H), 355 (M-H)

Ejemplo de referencia 442

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 441.

[Fórmula 481]



((3S,4R)-4-(bencil(hidroxi)amino)hexan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,40-7,20 (m, 5H), 5,88 (s, 1H), 4,62 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,07 (d, 1H, J = 13,9 Hz), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,73 (d, 1H, J = 13,9 Hz), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,69-1,32 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,05 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 0,98 (t, 3H, J = 7,3 Hz)

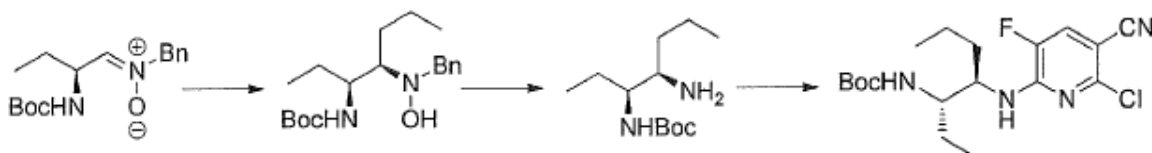
((3S,4R)-4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 371 (M+H), 369 (M-H)

Ejemplo de referencia 443

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 441.

[Fórmula 482]



((3S,4R)-4-(bencil(hidroxi)amino)heptan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,39-7,20 (m, 5H), 5,96 (s, 1H), 4,60 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,05 (d, 1H, J = 13,9 Hz), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,72 (d, 1H, J = 13,9 Hz), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,69-1,20 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,97 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 0,93 (t, 3H, J = 6,9 Hz)

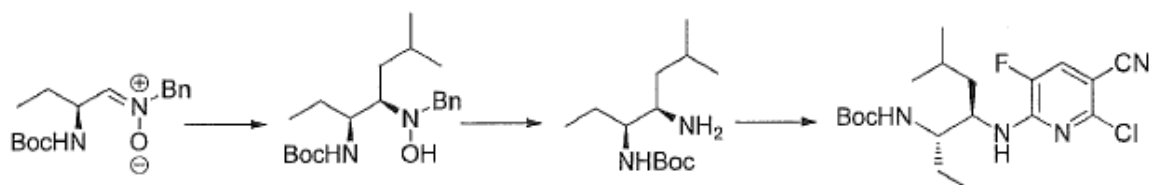
((3S,4R)-4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)heptan-3-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 385 (M+H), 383 (M-H)

Ejemplo de referencia 444

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en el Ejemplo de referencia 441.

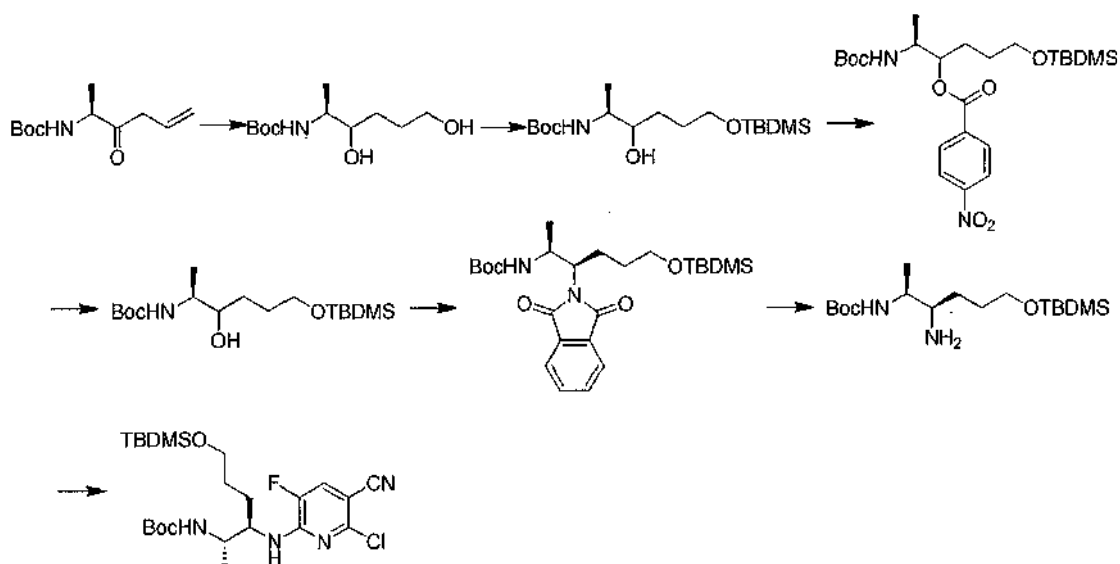
5 [Fórmula 483]



10 ((3S,4R)-4-(bencil(hidroxi)amino)-6-metilheptan-3-il)carbamato de *tert*-butilo RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,39-7,23 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 4,59 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,04 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,73 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 2,72-2,63 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,50-1,13 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,02-0,89 (m, 9H)
((3S,4R)-4-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)-6-metilheptan-3-il)carbamato de *tert*-butilo
EM (IEN m/z): 399 (M+H), 397 (M-H)

15 Ejemplo de referencia 445

[Fórmula 484]



20

1ª etapa

Se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano (50 ml) que contenía (3-oxohexa-5-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (8 g) a 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (solución de tetrahidrofurano 0,5 M) (225 ml) en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron una solución acuosa 6 M de hidróxido sódico (50 ml) y después, una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (50 ml) a la solución de reacción en un baño de hielo. Se retiró un precipitado insoluble, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de ((2S)-3,6-dihidroxihexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,4 g).
EM (IEN m/z): 232 (M+H)
TR (min): 0,85

2ª etapa

35

Una solución de DMF (5 ml) que contenía imidazol (1,4 g) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (3 g) se añadió a una solución de DMF (10 ml) que contenía ((2S)-3,6-dihidroxihexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,4 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido cítrico y se

secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 7:3), y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora de ((2S)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxihexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,9 g).

EM (IEN m/z): 348 (M+H)

TR (min): 1,94

3^a, 4^a, 5^a, 6^a y 7^a etapas

Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 3^a, 4^a, 5^a, 6^a y 7^a etapas del Ejemplo de referencia 417.

((2S)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-nitrobenzoi)oxihexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 497 (M+H)

TR (min): 2,29

((2S,3R)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxo)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 477 (M+H)

TR (min): 2,22

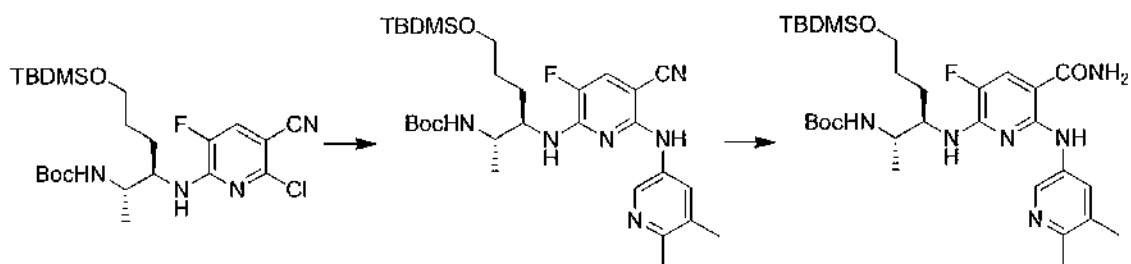
((2S,3R)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxo)-3-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 502 (M+H)

TR (min): 2,26

Ejemplo de referencia 446

[Fórmula 485]



1^a etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1^a etapa del Ejemplo 5.

((2S,3R)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxo)-3-((5-ciano-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 588 (M+H)

TR (min): 1,58 2^a etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2^a etapa del Ejemplo 5.

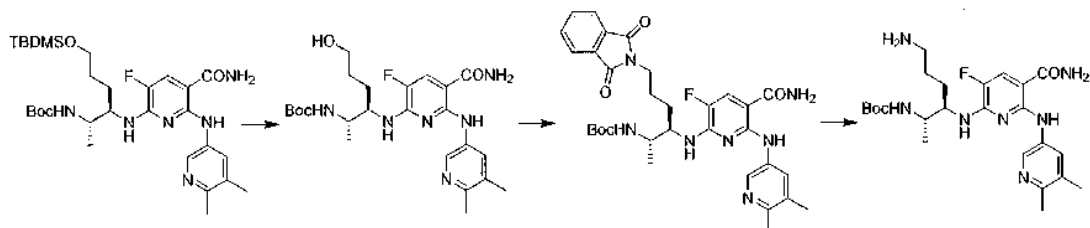
((2S,3R)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-((5-carbamoil-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 606 (M+H)

TR (min): 1,57

Ejemplo de referencia 447

[Fórmula 486]



1^a etapa

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 M, 150 µl) a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) que contenía ((2S,3R)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-((5-carbamoil-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-

fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (60 mg), seguido de agitación durante 30 minutos. Además, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 300 µl), seguido a agitación durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 1:0 a 97:3) y se usó en la siguiente reacción.

2ª y 3ª etapas

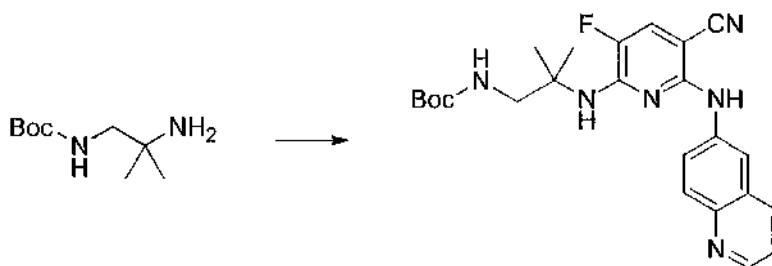
- 10 Los siguientes compuestos se obtuvieron como se describen en la 5ª y 6ª etapas del Ejemplo de referencia 417.
 ((2S,3R)-3-((5-carbamoil-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo
 EM (IEN m/z): 621 (M+H)
 TR (min): 1,16
- 15 ((2S,3R)-6-amino-3-((5-carbamoil-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo
 EM (IEN m/z): 491 (M+H)
 TR (min): 0,80

20 Ejemplo de referencia 447

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 386.

[Fórmula 487]

25



(2-((5-ciano-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo

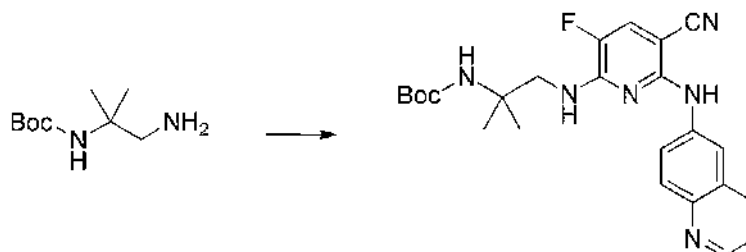
- 30 EM (IEN m/z): 451 (M+H)
 TR (min): 1,27

Ejemplo de referencia 448

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 386.

35

[Fórmula 488]

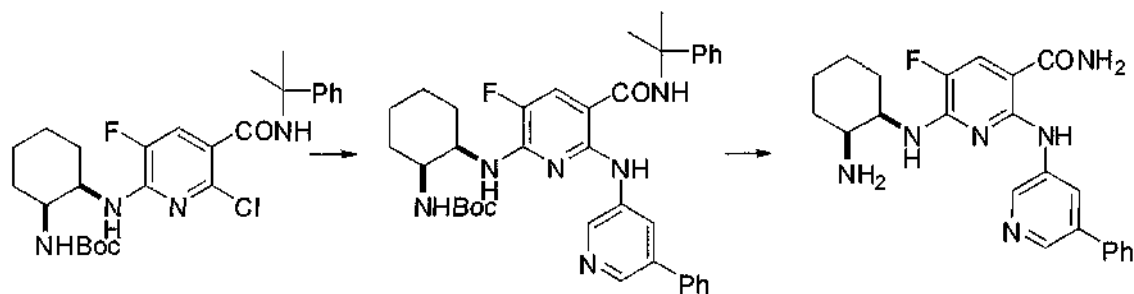


- 40 (1-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo
 EM (IEN m/z): 451 (M+H)
 TR (min): 1,26

Ejemplo 1

45

[Fórmula 489]



1ª etapa

- 5 Se añadieron 5-fenilpiridin-3-amina (10 mg), carbonato de cesio (32 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg) y Xantphos (7 mg) a una solución de 1,4-dioxano (0,8 ml) que contenía cis-2-(6-cloro-3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (20 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua y acetato de etilo. Se retiró por filtración materia insoluble y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo y agua. El filtrado se
- 10 mezcló con la solución de lavado. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó usando una placa de vidrio PLC (hexano : acetato de etilo = 1:1), se añadieron diisopropiléter y hexano, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa de color amarillo claro de cis-2-(3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)-6-(5-fenilpiridin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (11 mg).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11,30 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 8,38 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, $J = 13,3$ Hz), 8,14 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,67-6,60 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 1,74-1,10 (m, 23H)

EM (IEN, m/z): 639 (M+H), 637 (M-H)

2ª etapa

- Una mezcla de cis-2-(3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)-6-(5-fenilpiridin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (10 mg) y TFA (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30
- 25 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida (a 40 °C o menos), y se añadieron acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano (20 μl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió por filtración materia sólida y se lavó con acetato de etilo, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de clorhidrato de 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino)nicotinamida (8 mg).

30 (Los datos de RMN ^1H y los datos de EM se muestran en la tabla 1).

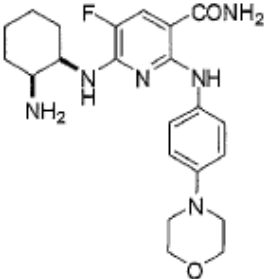
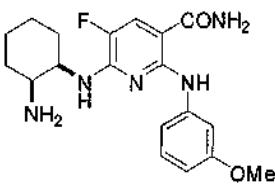
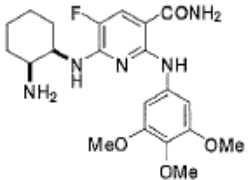
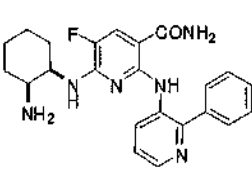
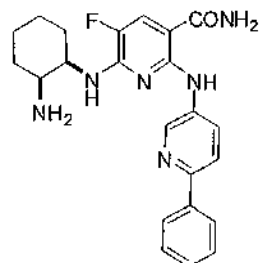
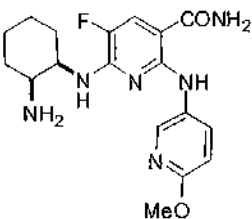
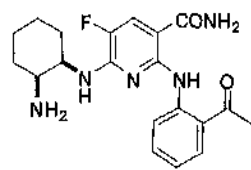
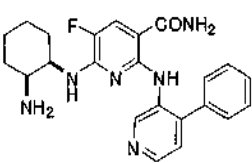
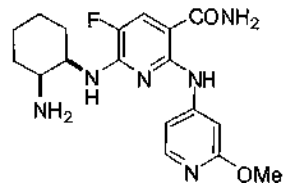
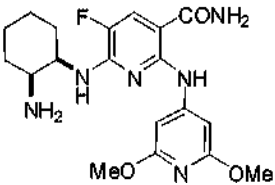
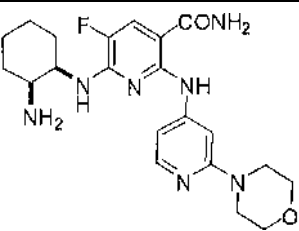
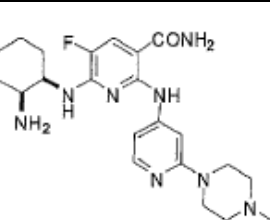
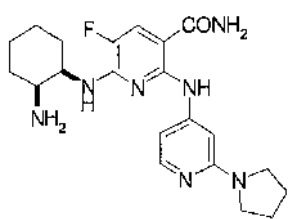
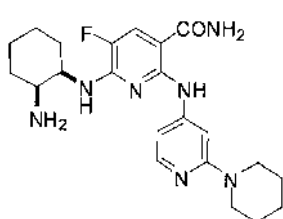
Ejemplo 2

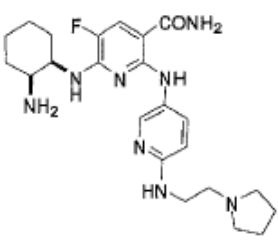
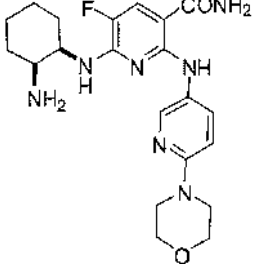
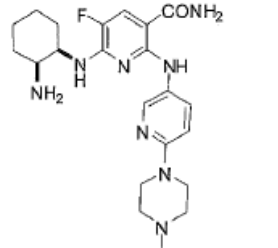
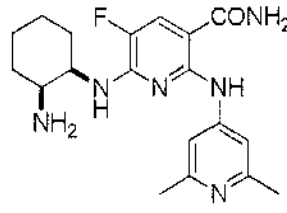
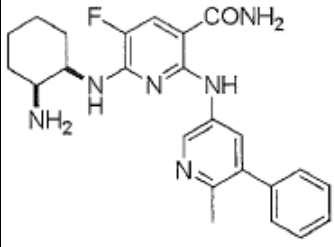
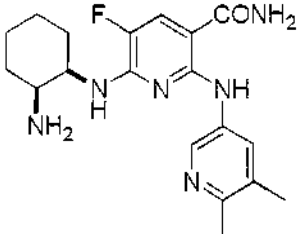
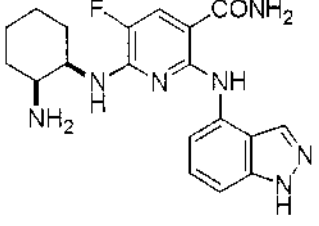
Los compuestos enumerados en la tabla 1 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 1.

35 [Tabla 1-1]

Tabla 1-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 2-1 (Ejemplo 1) sal HCl		Ejemplo 2-2 sal HCl	
Ejemplo 2-3 sal HCl		Ejemplo 2-4 sal HCl	

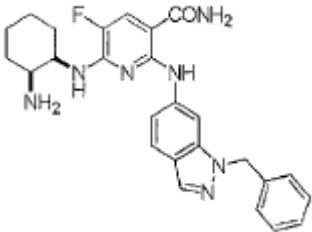
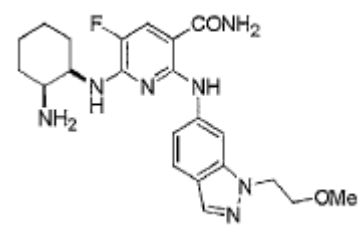
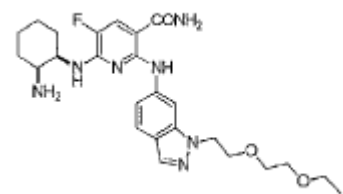
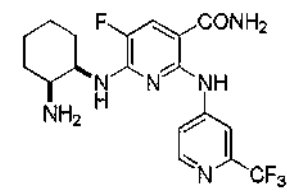
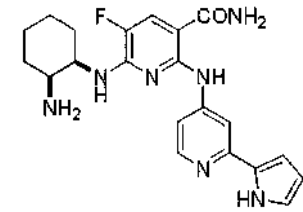
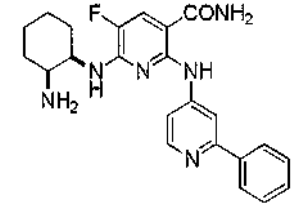
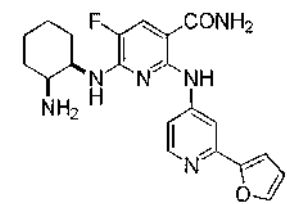
Ejemplo 2-5 sal HCl		Ejemplo 2-6 sal HCl	
Ejemplo 2-7 sal HCl		Ejemplo 2-8 sal HCl	
Ejemplo 2-9 sal HCl		Ejemplo 2-10 sal HCl	
Ejemplo 2-11 sal HCl		Ejemplo 2-12 sal HCl	
Ejemplo 2-13 sal HCl		Ejemplo 2-14 sal HCl	
Ejemplo 2-15 sal HCl		Ejemplo 2-16 sal 2HCl	
Ejemplo 2-17 sal HCl		Ejemplo 2-18 sal HCl	

Ejemplo 2-19 sal HCl		Ejemplo 2-20 sal HCl	
Ejemplo 2-21 sal 2HCl			
Ejemplo 2-22		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	
Ejemplo 2-23		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-fenilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	
Ejemplo 2-24		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	
Ejemplo 2-25		2-(1H-indazol-4-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida	

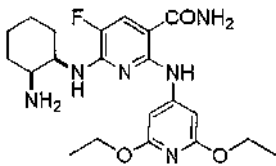
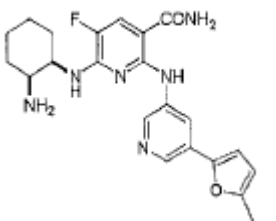
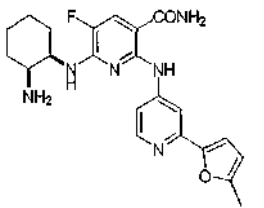
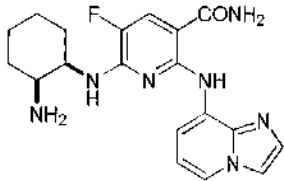
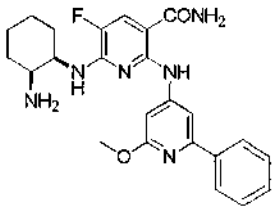
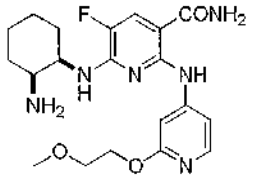
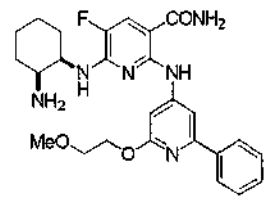
Ejemplo 2-26		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-27		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(morfolinoetil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-28		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-29		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(bencil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-30		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-31		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(2-etoxietoxi)etil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-32		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida

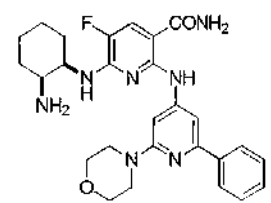
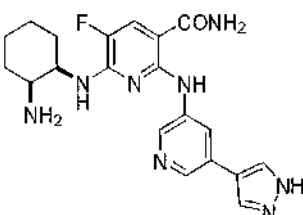
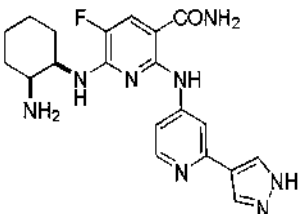
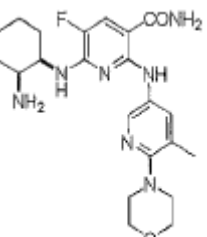
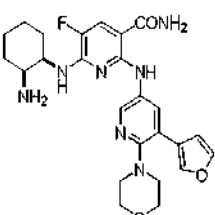
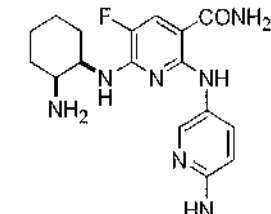
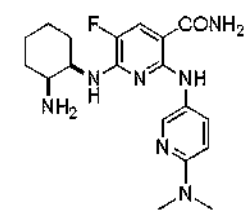
Ejemplo 2-33		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-bencil-2H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-34		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietil)-2H-indazol-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-35		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-(2-etoxietoxi)etil)-2H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-36		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-bencil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-37		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-bencil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-38		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-etilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-39		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-isopropilpiridin-3-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-40		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-41		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-42		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-43		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-bencil-2H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-44		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietil)-2H-indazol-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-45		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-(2-etoxietoxi)etil)-2H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-46		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida

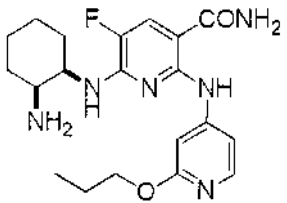
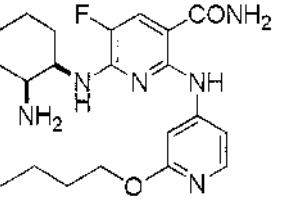
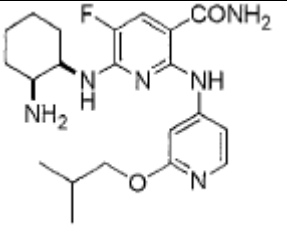
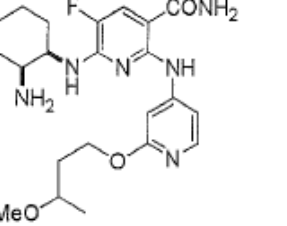
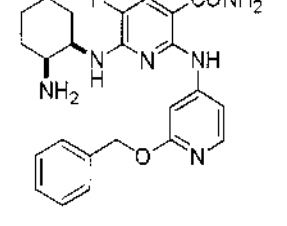
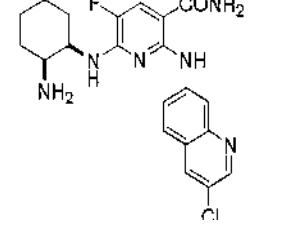
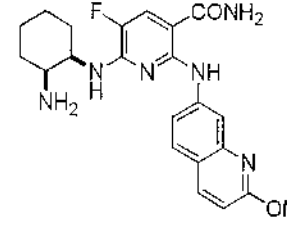
Ejemplo 2-47		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-bencil-1H-indazol-6-yl)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-48		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-6-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-49		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(2-etoxietoxi)etil)-1H-indazol-6-yl)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-50		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(trifluorometil)piridin-4-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-51		2-(2-(1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-52		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-fenilpiridin-4-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-53		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(furan-2-yl)piridin-4-yl)amino)nicotinamida

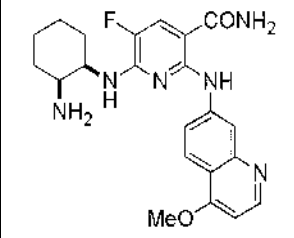
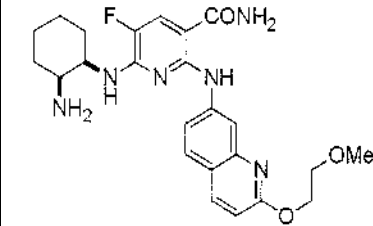
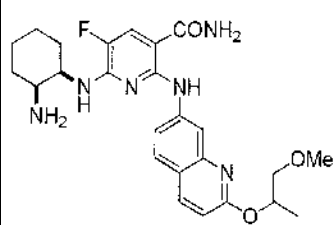
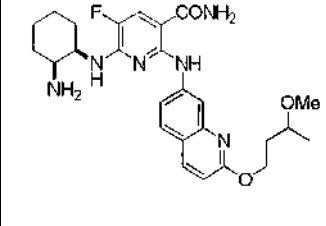
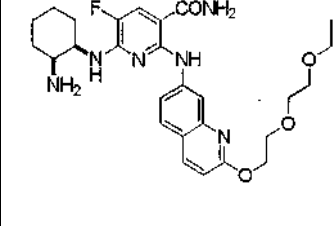
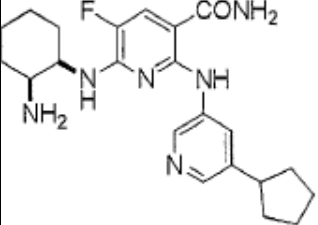
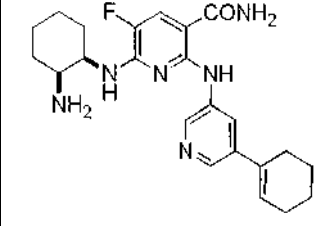
Ejemplo 2-54		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-55		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-isopropoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-56		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-57		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(furan-3-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-58		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(metilamino)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-59		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(2-(etilamino)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-60		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(2-etoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida

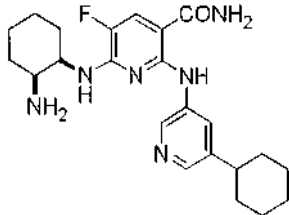
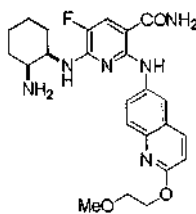
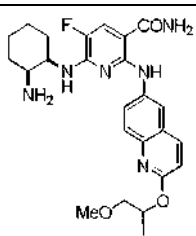
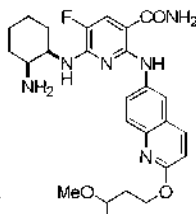
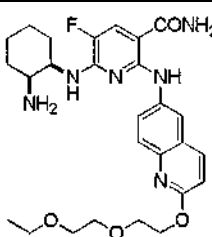
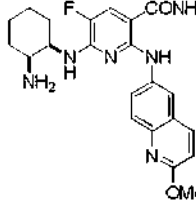
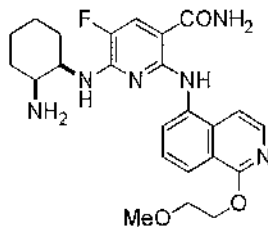
Ejemplo 2-61		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(2,6-diethoxipiridin-4-il)amino-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-62		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(5-metilfuran-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-63		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-((5-metilfuran-2-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-64		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((imidazo[1,2-a]piridin-8-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-65		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metoxi-6-fenilpiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-66		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-67		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)-6-fenilpiridin-4-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-68		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-morfolin-6-fenilpiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-69		2-((5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-70		2-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-71		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-metil-6-morfoinopiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-72		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(furan-3-il)-6-morfolinpiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-73		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metilaminopiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-74		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(6-dimetilaminopiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 2-75		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-76		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-77		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-78		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-79		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-80		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(6-(bis(2-metoxietilamino)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-81		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(3-morfolinopropilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida

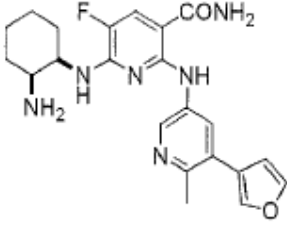
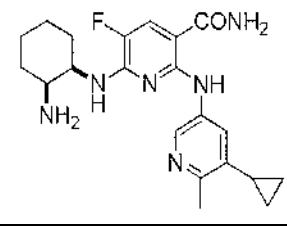
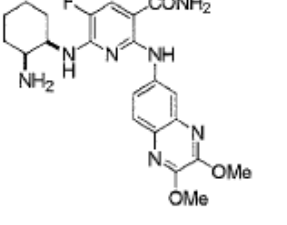
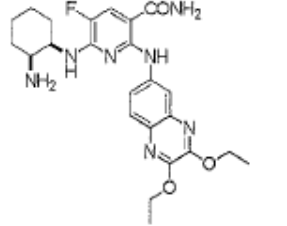
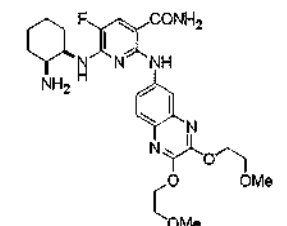
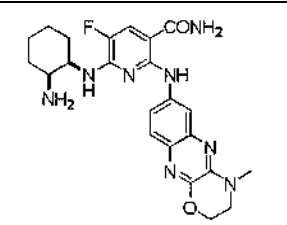
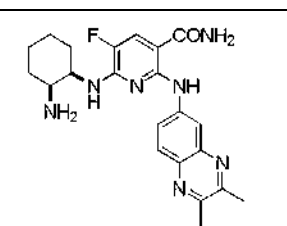
Ejemplo 2-82		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-propoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-83		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-butoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-84		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-isobutoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-85		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxibutoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-86		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(benciloxi)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-87		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((3-cloroquinolin-7-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-88		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metoxiquinolin-7-il)amino)nicotinamida

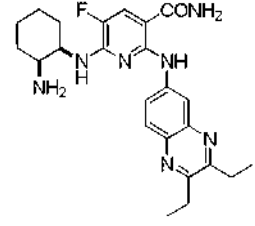
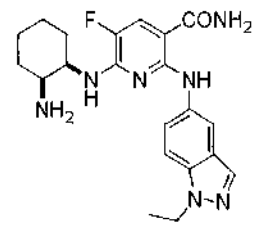
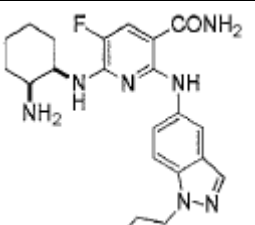
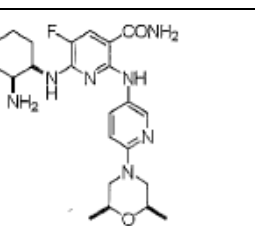
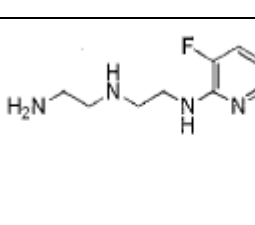
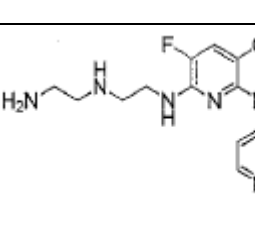
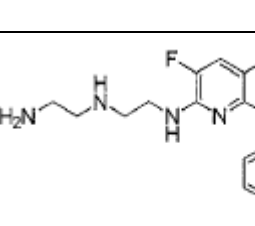
Ejemplo 2-89		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((4-metoxiquinolin-7-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-90		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)quinolin-7-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-91		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)quinolin-7-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-92		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxibutoxi)quinolin-7-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-93		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)quinolin-7-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-94		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-ciclopentilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-95		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(1-ciclohexen-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

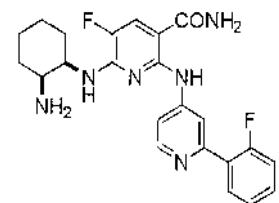
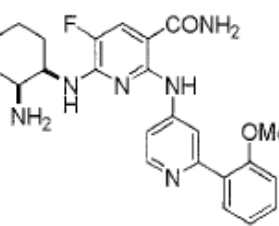
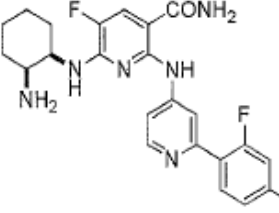
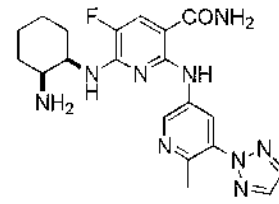
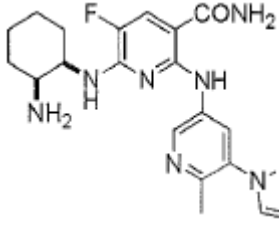
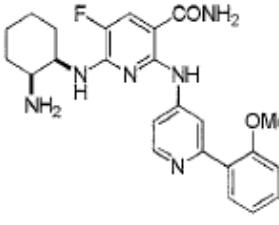
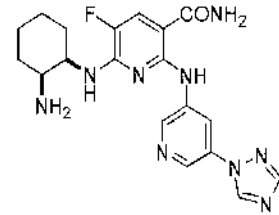
Ejemplo 2-96		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-ciclohexilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-97		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-98		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-99		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxibutoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-100		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-etoxi)etoxi)etoxi)quinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-101		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metoxiquinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-102		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietoxi)isoquinolin-5-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-103		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-etoxyquinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-104		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-propoxyquinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-105		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-isobutoxyquinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-106		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-((S)-2-metilbutoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-107		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-etoxyetoxi)quinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-108		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-butoxyetoxi)quinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-109		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-isobutoxyetoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-110		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-111		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-(2-butoxietoxi)etoxi)quinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-112		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(2-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-113		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-114		2-((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-4-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-115		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-metil-7-oxo-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-116		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(2-metoxietil)-7-oxo-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-117		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(furan-3-il)-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-118		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-ciclopropil-6-metilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-119		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-dimetoxiquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-120		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-dietoxiquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-121		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-bis(2-metoxietoxi)quinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-122		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((4-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-b]quinoxalin-7-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-123		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 2-124		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-dietilquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-125		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-126		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-propil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-127		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((6-((cis)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-128		6-((2-((2-aminoetil)amino)etil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-129		2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-4-il)amino)-6-((2-((2-aminoetil)amino)etil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-130		2-((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-4-il)amino)-6-((2-((2-aminoetil)amino)etil)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 2-131		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluorofenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-132		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-133		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2,4-difluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-134		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-135		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-136		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-137		2-((5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida

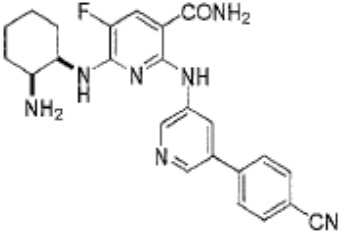
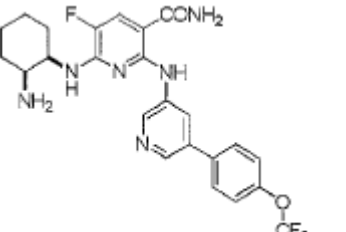
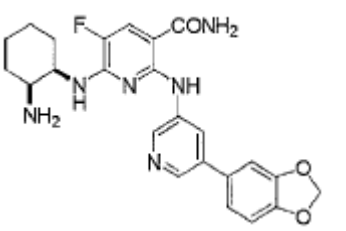
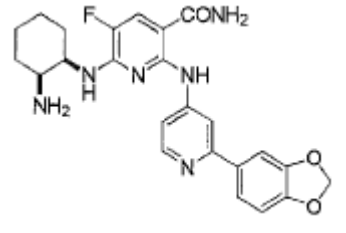
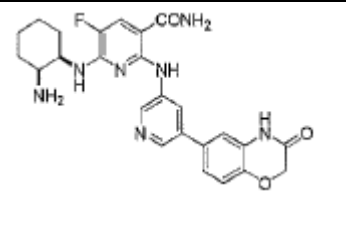
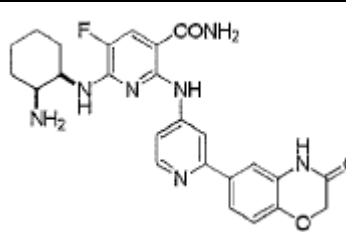
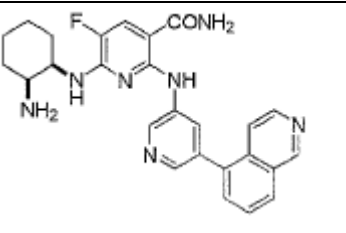
Ejemplo 2-138		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-139		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-140		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-141		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-142		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((6-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-143		2-((3-(1H-pirazol-1-il)quinolin-7-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-144		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2,3-difluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida

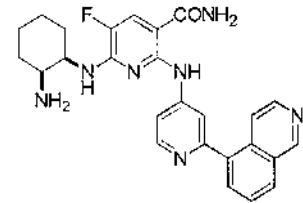
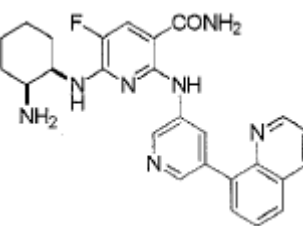
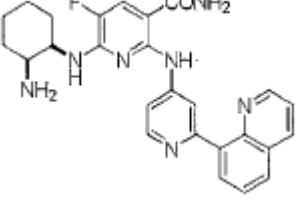
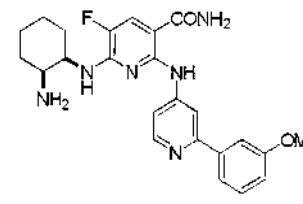
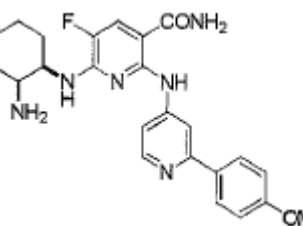
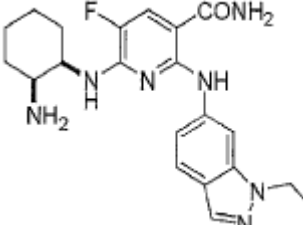
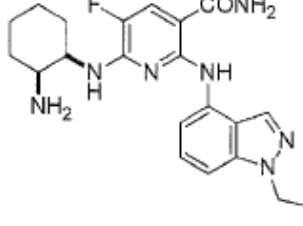
Ejemplo 2-145		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2,5-difluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-146		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(3-cloro-2-fluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-147		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-148		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-fenilpiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-149		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-150		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(furan-2-il)-6-metoxipiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-151		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(furan-3-il)-6-metoxipiridin-3-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-152		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-153		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-ciclopropil-6-metoxipiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-154		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-155		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-156		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-157		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-158		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida

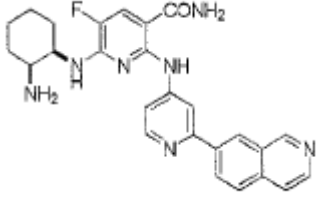
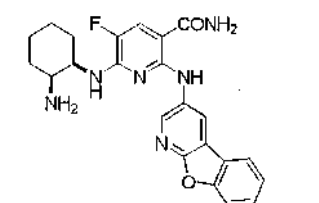
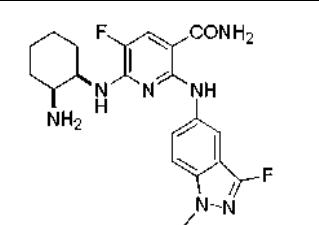
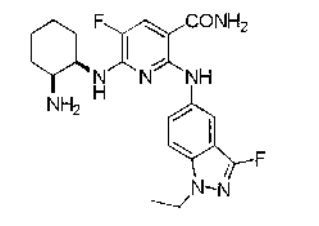
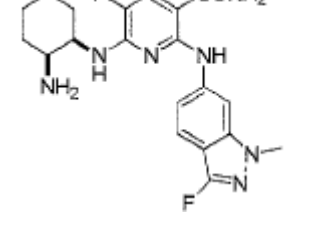
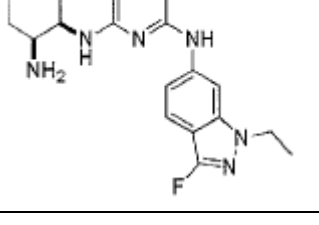
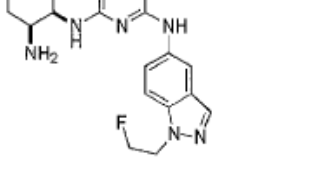
Ejemplo 2-159		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((6-(2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-160		2-((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-161		2-((6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-162		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(3-oxomorfolino)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-163		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-164		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-165		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-morfolinpiridin-4-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-166		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-2-morfolinipiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-167		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-fenilpiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-168		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-2-fenilpiridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-169		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-fenilpiridazin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-170		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-171		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-172		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-nitrofenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-173		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(4-cianofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-174		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-175		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-176		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-177		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-178		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-179		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(isoquinolin-5-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-180		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(isoquinolin-5-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-181		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(quinolin-8-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-182		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(quinolin-8-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-183		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-184		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-185		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-186		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 2-187		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-188		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-189		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(quinolin-7-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-190		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(isoquinolin-6-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-191		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(isoquinolin-7-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-192		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(quinolin-7-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-193		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(isoquinolin-6-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-194		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(isoquinolin-7-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-195		6-(((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((benzofuro[2,3-b]piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-196		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-197		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-3-fluoro-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-198		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-199		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-3-fluoro-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-200		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 2-201		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-202		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-203		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-204		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-205		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-206		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 2-207		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 2-208		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-209		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 2-210		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida

[Tabla 1-2]

Tabla 1-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 2-1 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,14 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,74-8,67 (m, 2H), 8,08-7,90 (m, 5H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,62-7,43 (m, 4H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 1,87-1,15 (m, 8H).	421 (M+H)
Ejemplo 2-2 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,47 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,88 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,56-7,46 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 1,70-1,06 (m, 8H).	384 (M+H)
Ejemplo 2-3 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3-metilfenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,53 (s, 1H), 7,95-7,70 (m, 5H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,33-7,13 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,95-1,36 (m, 8H).	358 (M+H)
Ejemplo 2-4 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((3,5-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,49 (s, 1H), 8,00-7,65 (m, 5H), 7,30-7,16 (m, 3H), 6,80 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,59 (s, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 2H).	372 (M+H)

Ejemplo 2-5 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((4-(morfolin-4-il)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,60-11,40 (a, 1H), 8,00-7,60 (m, 5H), 7,60-7,46 (m, 2H), 7,40-7,00 (a, 3H), 6,90-6,83 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,32-3,10 (m, 4H), 1,96-1,37 (m, 8H).	429 (M+H)
Ejemplo 2-6 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,59 (s, 1H), 7,96-7,70 (m, 5H), 7,34-7,15 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,54 (dd, 1H, J = 2,2, 7,8 Hz), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,63 (m, 1H), 1,95-1,36 (m, 8H).	374 (M+H)
Ejemplo 2-7 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 11,43 (s, 1H), 8,00-7,66 (m, 5H), 7,35-7,10 (a, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,69-1,54 (, 4H), 1,47-1,28 (m, 2H). RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 7,90 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 6,84 (s, 2H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,56-3,46 (m, 1H), 1,90-1,30 (m, 8H).	434 (M+H)
Ejemplo 2-8 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-fenilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,72 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,42-8,37 (m, 1H), 8,03 (s a, 3H), 7,92 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,84-7,61 (in, 4H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,27 (s a, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,10-3,90 (1H, superpuesto con H ₂ O), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,51-1,38 (m, 2H).	421 (M+H), 419 (M-H)
Ejemplo 2-9 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-fenilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,89 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 8,08-7,85 (m, 8H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 1,96-1,40 (m, 8H).	421 (M+H), 419 (M-H)
Ejemplo 2-10 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metoxipiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,21 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,94-7,66 (m, 6H), 7,24 (s a, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 6,82-6,78 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,54 (m, 1H), 1,91-1,33 (m, 8H).	375 (M+H), 373 (M-H)

Ejemplo 2-11 sal HCl	2-((2-acetilfenil)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,10-8,05 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,88-1,38 (m, 8H).	386 (M+H), 384 (M-H)
Ejemplo 2-12 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((4-fenilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,94 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,08-7,96 (m, 3H), 7,95 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 5H), 7,33 (s a, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 1,94-1,37 (m, 8H).	421 (M+H), 419 (M-H)
Ejemplo 2-13 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,51 (s, 1H), 8,16-7,99 (m, 6H), 7,58 (s a, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,67-3,55 (m, 1H), 2,00-1,36 (m, 8H).	375 (M+H), 373 (M-H)
Ejemplo 2-14 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,93 (s, 1H), 8,01-7,85 (m, 5H), 7,38 (s a, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,59 (s, 2H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,72-3,64 (m, 1H), 1,98-1,35 (m, 8H).	405 (M+H), 403 (M-H)
Ejemplo 2-15 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(morfolin-4-il) piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,52 (s, 1H), 8,16-7,99 (m, 5H), 7,91 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 5H), 1,98-1,35 (m, 8H).	430 (M+H), 428 (M-H)
Ejemplo 2-16 sal 2HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (D ₂ O, 400 MHz) δ: 7,88 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 7,57-7,51 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,19-3,10 (m, 9H), 2,99 (s, 3H), 1,95-1,47 (m, 8H).	443 (M+H), 441 (M-H)
Ejemplo 2-17 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,00 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 5H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,92-1,40 (m, 8H).	415 (M+H)
Ejemplo 2-18 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(piperidin-1-il) piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,03-7,96 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 5H), 1,92-1,38 (m, 14H).	428 (M+H), 426 (M-H)

Ejemplo 2-19 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2,3, 9,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,60-2,50 (1H, superpuesto con H ₂ O), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,88-1,37 (m, SH).	457 (M+H)
Ejemplo 2-20 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(morfolin-4-il) piridin-3-il) amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,36 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 2,6, 9,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 4H), 1,88-1,38 (m, 8H).	430 (M+H), 428 (M-H)
Ejemplo 2-21 sal 2HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,41 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 2,7, 9,2 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,36-4,12 (m, 2H), 3,63-3,48 (m, 4H), 3,22-3,06 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 1,89-1,38 (m, 8H).	443 (M+H)

Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 2-22	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 14,04 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,08-7,86 (m, 3H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 2,57 (s, 6H), 2,05-1,35 (m, 8H).	373	371	8,31
Ejemplo 2-23	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 12,15 (s, 1H), 9,02-8,90 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,00-7,87 (m, 4H), 7,58-7,45 (m, 6H), 7,06 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,80-1,10 (m, 8H).	435	433	8,45
Ejemplo 2-24	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 12,02 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,02-7,90 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,95-1,35 (m, 8H).	373	371	10,61
Ejemplo 2-25	libre				384	382	0,8

Ejemplo 2-26	libre				481	479	0,68
Ejemplo 2-27	libre				497	495	0,67
Ejemplo 2-28	libre				438	436	1,05
Ejemplo 2-29	libre				474	472	1,12
Ejemplo 2-30	libre				442	440	0,9
Ejemplo 2-31	libre				500	498	0,97
Ejemplo 2-32	HCl				438	436	0,95
Ejemplo 2-33	HCl				474	472	1,05
Ejemplo 2-34	HCl				442	440	0,86
Ejemplo 2-35	HCl				500	498	0,92
Ejemplo 2-36	libre				474	472	1,08
Ejemplo 2-37	libre				474	472	1,02
Ejemplo 2-38	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,12 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06-7,90 (m, 5H), 7,48 (a, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,76 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 2,00-1,35 (m, 8H), 1,25 (t, 3H, J = 7,5 Hz).	373	371	7,28
Ejemplo 2-39	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,12 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,26-7,88 (m, 5H), 7,49 (a, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H), 1,29 (d, 6H, J = 6,6 Hz).	387	385	7,87
Ejemplo 2-40	libre	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,04-7,86 (m, 5H), 7,43 (a, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,00-1,35 (m, 12H).	428	426	7,83
Ejemplo 2-41	libre				398	396	0,77
Ejemplo 2-42	libre				438	436	0,98
Ejemplo 2-43	libre				474	472	1,07
Ejemplo 2-44	libre				442	440	0,85
Ejemplo 2-45	libre				500	498	0,93
Ejemplo 2-46	libre				438	436	0,98
Ejemplo 2-47	libre				474	472	1,06
Ejemplo 2-48	libre				442	440	0,88
Ejemplo 2-49	libre				500	498	0,94

Ejemplo 2-50	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,32 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,02-7,80 (m, 4H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,0, 5,6 Hz), 7,59-7,46 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,80-1,32 (m, 6H).	413	411	
Ejemplo 2-51	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 14,35 (a, 1H), 12,89 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 8,39-8,28 (m, 1H), 8,22-8,05 (m, 6H), 7,80-7,65 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 6,38-6,33 (m, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,00-1,40 (m, 8H).	410	408	0,67
Ejemplo 2-52	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 13,02 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,46-8,38 (m, 1H), 8,25-7,60 (m, 12H), 7,34-7,26 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 1,95-1,15 (m, 8H).	421	419	0,71
Ejemplo 2-53	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,85 (a, 1H), 8,45-8,33 (m, 2H), 8,18-7,96 (m, 6H), 7,76-7,60 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H).	411	409	0,67
Ejemplo 2-54	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,54 (s, 1 H), 8,25-7,95 (m, 7H), 7,70-7,50 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,14-3,92 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,00-1,35 (m, 8H).	428	426	0,65
Ejemplo 2-55	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,30 (s, 1H), 8,10-7,93 (m, 5H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,20-7,05 (m, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 2,05-1,35 (m, 8H), 1,35-1,29 (m, 6H).	403	401	

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-56	2HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,16 (s, 1H), 10,68-10,05 (m, 1H), 8,10-7,92 (m, 6H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 4,69-4,50 (m, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 4H), 3,22-3,00 (m, 2H), 2,08-1,37 (m, 12H).	459	457	
Ejemplo 2-57	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,88 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,25-7,95 (m, 8H), 7,73 (a, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,40-4,24 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 2,00-1,30 (m, 8H).	411	409	0,68
Ejemplo 2-58	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,62-12,52 (m, 1H), 12,43 (s, 1H), 8,35-8,23 (m, 1H), 8,13-7,96 (m, 4H), 8,05 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,50-4,38 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 2,92 (d, 3H, J = 5,0 Hz), 1,98-1,32 (m, 8H).	374	372	
Ejemplo 2-59	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,58-12,50 (m, 1H), 12,37 (s, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 8,12-7,98 (m, 4H), 8,04 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,47-4,35 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 2H), 2,02-1,36 (m, 8H), 1,21 (t, 3H, J = 7,1 Hz).	388	386	
Ejemplo 2-60	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,54 (s, 1H), 8,16-8,00 (m, 6H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,44-4,25 (m, 3H), 3,67-3,57 (m, 1H), 2,05-1,38 (m, 8H), 1,37 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	389	387	
Ejemplo 2-61	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,92 (s, 1H), 8,02-7,80 (m, 4H), 7,96 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,46-7,32 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 6,57 (s, 2H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,23 (c, 4H, J = 6,9 Hz), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,00-1,37 (m, 8H), 1,29 (t, 6H, J = 6,9 Hz).	433	431	

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-62	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 8,93-8,88 (m, 1H), 8,64-8,61(m, 1H), 8,42-8,37 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,00-7,88 (m, 4H), 7,45 (a, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,63-3,43 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,95-1,25 (m, 8H).	425	423	0,88
Ejemplo 2-63	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,83 (a, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,20-7,98 (m, 6H), 7,88-7,56 (m, 3H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,05-1,30 (m, 8H),	425	423	0,74
Ejemplo 2-64	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,50 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,36-7,28 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 1H), 1,84-1,20 (m, 8H).	384	382	
Ejemplo 2-65	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,64-8,00 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,57-7,42 (m, 4H), 7,24 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,71-3,61 (m, 1H), 1,92-1,32 (m, 8H).	452	450	
Ejemplo 2-66	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,01 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,98-1,40 (m, 8H).	419	417	
Ejemplo 2-67	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,06-7,99 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,56-7,44 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 2H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,96-1,33 (m, 8H).	496	494	

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-68	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 7,98 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 4H), 3,62-3,52 (m, 4H), 3,51-3,44 (m, 1H), 1,87-1,05 (m, 8H).	507	505	
Ejemplo 2-69	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,02 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,01-7,94 (m, 4H), 7,48 (a, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 1,90-1,25 (m, 8H).	411	409	0,6
Ejemplo 2-70	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 14,50 (a, 1H), 12,83 (s, 1H), 8,46-8,37 (m, 1H), 8,20-7,86 (m, 9H), 7,71 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 1,95-1,20 (m, 8H).	411	409	0,6
Ejemplo 2-71	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,47 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 1H), 7,97-7,70 (m, 6H), 7,30 (a, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,95-1,35 (m, 8H).	444	442	0,77
Ejemplo 2-72	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,35 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,27-8,24 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,82-7,70 (m, 5H), 7,26 (a, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,89 (d, 1H, 5,1 Hz), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 4H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 4H), 1,85-1,15 (m, 8H).	496	494	0,96
Ejemplo 2-73	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,38 (s, 1H), 8,64 (a, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,10-7,75 (m, 4H), 7,96 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 2,0, 9,6 Hz), 7,32 (a, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,62-3,43 (m, 1H), 2,99 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 1,95-1,30 (m, 8H).	374	372	

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-74	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05-7,70 (m, 5H), 7,95 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,45-7,05 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,39-4,26 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,20 (s, 6H), 1,92-1,31 (m, 8H).	388	386	
Ejemplo 2-75	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,22 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,98 (dd, 1H, J = 2,3, 9,6 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,65 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,42 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 1,90-1,37 (m, 8H).	404	402	
Ejemplo 2-76	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,22 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,98 (dd, 1H, J = 2,1, 9,5 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 1,92-1,36 (m, 8H).	418	416	
Ejemplo 2-77	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 2,6, 9,7 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,64-3,45 (m, 5H), 1,90-1,37 (m, 14H).	429	427	
Ejemplo 2-78	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,37 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,03-7,70 (m, 5H), 7,95 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,43-7,23 (m, 1H), 7,13-6,95 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,36-4,25 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 5H), 2,10-1,97 (m, 4H), 1,93-1,32 (m, 8H).	414	412	
Ejemplo 2-79	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,29 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,24 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,73 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,64-3,57 (m, 1H), 1,90-1,36 (m, 8H).	405	403	

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-80	HCl	CD ₃ OD	300 MHz	δ: 8,48 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 2,6, 9,9 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,57-4,47 (m, 1H), 3,89 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,70 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 3,37 (s, 6H), 1,94-1,52 (m, 8H).	477	475	
Ejemplo 2-81	2HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,29 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 2,5, 9,5 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 6H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,35-3,51 (m, 4H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,92-1,34 (m, 8H).	487	485	
Ejemplo 2-82	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,60 (s, 1H), 8,22-8,02 (m, 6H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 4,39-4,21 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,05-1,58 (m, 8H), 1,54-1,36 (m, 2H), 1,01 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	403	401	0,74
Ejemplo 2-83	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,63 (s, 1H), 8,25-8,02 (m, 6H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,44-4,26 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,05-1,61 (m, 8H), 1,55-1,36 (m, 4H), 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	417	415	0,83
Ejemplo 2-84	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,67 (s, 1H), 8,33-8,03 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,15-1,58 (m, 7H), 1,55-1,35 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 6H).	417	415	0,82
Ejemplo 2-85	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,02 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,43-4,27 (m, 3H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,02-1,35 (m, 10H), 1,16 (d, 3H, J = 6,3 Hz).	447	445	0,75

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-86	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,46 (s, 1H), 8,15-7,97 (m, 6H), 7,62-7,12 (m, 9H), 5,46-5,34 (m, 2H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,92-1,47 (m, 6H), 1,43-1,17 (m, 2H).	451	449	0,94
Ejemplo 2-87	libre				429	427	1,07
Ejemplo 2-88	HCl				425	423	1,06
Ejemplo 2-89	HCl				425	423	0,69
Ejemplo 2-90	HCl				469	467	1,05
Ejemplo 2-91	HCl				483	481	1,15
Ejemplo 2-92	HCl				497	495	1,19
Ejemplo 2-93	HCl				527	525	1,12
Ejemplo 2-94	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,04 (s, 1H), 9,20-9,13 (m, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,48 (a, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,20-3,02 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,95-1,35 (m, 14H).	413	411	0,86
Ejemplo 2-95	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 9,02-8,86 (m, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,45 (a, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,50-6,43 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,63-3,43 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,90-1,35 (m, 12H).	425	423	0,9
Ejemplo 2-96	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,01 (s, 1H), 9,10-9,02 (m, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,20-8,09 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,00-7,78 (m, 4H), 7,46 (a, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 18H).	427	425	0,88
Ejemplo 2-97	HCl				469	467	1
Ejemplo 2-98	HCl				483	481	1,1
Ejemplo 2-99	HCl				497	495	1,14
Ejemplo 2-100	HCl				527	525	1,07
Ejemplo 2-101	HCl				425	423	1,02
Ejemplo 2-102	HCl				469	467	1,01
Ejemplo 2-103	HCl				439	437	1,1
Ejemplo 2-104	HCl				453	451	1,21
Ejemplo 2-105	HCl				467	465	1,3
Ejemplo 2-106	HCl				481	479	1,39
Ejemplo 2-107	HCl				483	481	1,09
Ejemplo 2-108	HCl				511	509	1,29

Ejemplo 2-109	HCl				511	509	1,3
Ejemplo 2-110	HCl				513	511	1
Ejemplo 2-111	HCl				555	553	1,26
Ejemplo 2-112	HCl				495	493	1,07
Ejemplo 2-113	HCl				522	520	0,93
Ejemplo 2-114	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,36 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 8,80-7,94 (m, 2H), 7,94-7,80 (m, 3H), 7,54 (a, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,59-4,45 (m, 1H), 3,73-3,60 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H).	412	410	0,82
Ejemplo 2-115	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,57 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,86-7,64 (m, 4H), 7,34 (a, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 1H), 1,90-1,35 (m, 8H).	426	424	0,8
Ejemplo 2-116	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,58 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,05-7,75 (m, 6H), 7,33 (a, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,58 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,32-4,16 (m, 1H), 3,61 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,95-1,35 (m, 8H).	470	468	0,83
Ejemplo 2-117	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,02 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,86 (m, 5H), 7,46 (a, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,85-1,25 (m, 8H),.	425	423	0,74
Ejemplo 2-118	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,89 (s, 1H), 9,08-9,01 (m, 1H), 8,04-7,78 (m, 6H), 7,44 (a, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,95-1,35 (m, 8H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,92-0,80 (m, 2H).	399	397	0,69
Ejemplo 2-119	HCl				456	454	1,05
Ejemplo 2-120	HCl				484	482	1,21
Ejemplo 2-121	HCl				544	542	1,36
Ejemplo 2-122	HCl				467	465	1,12
Ejemplo 2-123	HCl				424	422	0,91

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-124	HCl				452	450	1,12
Ejemplo 2-125	HCl				412	410	0,91
Ejemplo 2-126	HCl				426	424	0,98
Ejemplo 2-127	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,40 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 2,6, 9,6 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,29-4,18 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 1,92-1,36 (m, 8H), 1,19 (d, 6H, J = 5,9 Hz).	458	456	0,76
Ejemplo 2-128	HCl				384	382	0,46
Ejemplo 2-129	HCl				401	399	0,55
Ejemplo 2-130	HCl				401	399	0,58
Ejemplo 2-131	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,94 (a, 1H), 8,62-8,55 (m, 1H), 8,40-8,28 (m, 1H), 8,20-8,02 (m, 2H), 8,00-7,62 (m, 7H), 7,58-7,42 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	439	437	0,69
Ejemplo 2-132	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 13,08 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,46-8,34 (m, 1H), 8,24-8,12 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,86 (m, 3H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 1H), 1,90-1,00 (m, 8H).	451	449	0,7
Ejemplo 2-133	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,84 (a, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,28-8,16 (m, 1H), 8,16-8,06 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,50 (m, 7H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	457	455	0,73
Ejemplo 2-134	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,95 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,22 (s, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,94-7,64 (m, 4H), 7,40 (a, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,85-1,15 (m, 8H).	426	424	0,85

Ejemplo 2-135	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,00 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,96-7,76 (m, 5H), 7,41 (a, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,60-6,57 (m, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,85-1,10 (m, 8H).	425	423	0,81
Ejemplo 2-136	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 14,09 (a, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,39-8,30 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,90-7,68 (m, 5H), 7,62 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,84-6,75 (m, 2H), 4,14-4,02 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,40 (m, 1H), 1,90-1,40 (m, 5H), 1,25-1,00 (m, 3H).	481	479	0,78
Ejemplo 2-137	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,03 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,81-8,77 (m, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,50-7,36 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,40-4,24 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 1,90-1,25 (m, 8H).	412	410	0,73
Ejemplo 2-138	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,95 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,87 (a, 1H), 7,82-7,66 (m, 3H), 7,41 (a, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,20-4,04 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,05 (m, 8H).	426	424	0,73
Ejemplo 2-139	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,96 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,00-7,80 (m, 3H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,48-7,22 (m, 4H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,60-3,46 (m, 1H), 1,90-1,10 (m, 8H).	469	467	0,73
Ejemplo 2-140	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,99 (a, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,34-8,24 (m, 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,05-7,90 (m, 3H), 7,84-7,64 (m, 3H), 7,31 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60-3,46 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	469	467	0,76

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-141	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,97 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,40-8,28 (m, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,00-7,65 (m, 5H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,36-7,10 (m, 2H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,60-3,46 (m, 1H), 1,90-1,10 (m, 8H).	469	467	0,74
Ejemplo 2-142	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,74 (s, 1H), 8,90-8,70 (m, 1H), 8,20-8,04 (m, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,95-7,75 (m, 4H), 7,46-7,30 (m, 2H), 7,00-6,92 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 1H), 1,90-1,40 (m, 8H), 1,16-0,92 (m, 4H).	385	383	0,67
Ejemplo 2-143	HCl				461	459	0,93
Ejemplo 2-144	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,87 (a, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,30-8,23 (m, 1H), 8,18-8,04 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,00-7,76 (m, 4H), 7,76-7,60 (m, 3H), 7,51-7,40 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	457	455	0,75
Ejemplo 2-145	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,90 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,32-8,20 (m, 1H), 8,17-8,07 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,00-7,75 (m, 5H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	457	455	0,73
Ejemplo 2-146	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,84 (a, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,33-8,23 (m, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,02-7,88 (m, 3H), 7,88-7,60 (m, 4H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	475 473	473 471	0,8

Ejemplo 2-147	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,82 (a, 1H), 8,58 (d, 1H, 6,6 Hz), 8,30-8,20 (m, 1H), 8,15-8,00 (m, 2H), 8,00-7,62 (m, 7H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,28-4,14 (m, 1H), 4,56-4,40 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H).	475 473	473 471	0,79
Ejemplo 2-148	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,45 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,80-7,66 (m, 4H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,26 (a, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,20-3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,46-3,35 (m, 1H), 1,74-1,34 (m, 5H), 1,19-0,92 (m, 3H).	451	449	1,13
Ejemplo 2-149	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,52 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,93-7,70 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 3H), 6,92 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,46-3,36 (m, 1H), 1,80-1,30 (m, 5H), 1,20-0,90 (m, 3H).	469	467	1,11
Ejemplo 2-150	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,37 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,00-7,78 (m, 6H), 7,27 (a, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 1,5, 3,3 Hz), 4,22-4,06 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,6-0-3,44 (m, 1H), 2,00-1,20 (m, 8H).	441	439	1,09
Ejemplo 2-151	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,16 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,82-7,64 (m, 5H), 7,23 (a, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,56-3,40 (m, 1H), 1,82-1,15 (m, 8H).	441	439	1,05
Ejemplo 2-152	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,00-7,84 (m, 4H), 7,78-7,60 (m, 1H), 7,25 (a, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,22-4,08 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,50-1,30 (m, 2H).	389	387	0,95

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-153	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,08 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,96-7,60 (m, 4H), 7,30 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,30-7,10 (m, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58-3,44 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 4H), 1,50-1,30 (m, 2H), 0,96-0,80 (m, 3H), 0,80-0,60 (m, 2H).	415	413	1,03
Ejemplo 2-154	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,56 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,80-7,60 (m, 4H), 7,31 (a, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,57-6,53 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,58-3,42 (m, 1H), 1,80-1,20 (m, 8H).	441	439	1
Ejemplo 2-155	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,59 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,13 (s, 2H), 7,94 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,88-7,67 (m, 4H), 7,31 (a, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,51-3,41 (m, 1H), 1,82-1,13 (m, 8H).	442	440	0,88
Ejemplo 2-156	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,54 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 2,6, 9,2 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,93-1,35 (m, 8H).	428	426	0,83
Ejemplo 2-157	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,63 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 1H), 2,45 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,95-1,38 (m, 10H).	442	440	0,82
Ejemplo 2-158	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,88 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 2,6, 8,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,15-7,03 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,36 (dd, 1H, J = 1,3, 8,3 Hz), 4,81 (s, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 1H), 1,93-1,35 (m, 8H).	493	491	0,99

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-159	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,84 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 2,6, 8,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 1,3, 4,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 1,5, 8,1 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 4,6, 7,9 Hz), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 1,92-1,36 (m, 8H), 1,56 (s, 6H).	521	519	0,97
Ejemplo 2-160	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,70 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,27 (dd, 1H, J = 2,7, 5,7 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,90-7,74 (m, 6H), 7,35 (a, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,57-6,54 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 1,94-1,40 (m, 8H).	411	409	0,93
Ejemplo 2-161	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,88 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,28 (dd, 1H, J = 2,4, 8,7 Hz), 8,13 (s, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,90-7,75 (m, 4H), 7,41 (a, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 1,94-1,40 (m, 8H).	412	410	0,84
Ejemplo 2-162	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,64 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,27-4,20 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 1,94-1,39 (m, 8H).	444	442	0,76
Ejemplo 2-163	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,68 (dd, 1 H, J = 6,9, 6,9 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 2,57 (d, 3H, J = 2,6 Hz), 1,98-1,42 (m, 8H).	377	375	0,61
Ejemplo 2-164	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,62 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,03-1,40 (m, 8H).	377	375	0,62

Ejemplo 2-165	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,10 (dd, 1H, J = 5,6, 5,9 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 4H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 1,98-1,42 (m, 8H).	448	446	0,78
Ejemplo 2-166	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,06 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,51-4,43 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 4H), 1,96-1,33 (m, 8H).	448	446	0,72
Ejemplo 2-167	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,70 (dd, 1H, J = 6,3, 6,6 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 3H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,02-1,44 (m, 8H).	439	437	0,89
Ejemplo 2-168	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,00 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,68-7,54 (m, 3H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 1H), 1,85-0,83 (m, 8H).	439	437	0,85
Ejemplo 2-169	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,74 (a, 1 H), 9,34-9,30 (m, 1H), 8,64-8,56 (m, 1H), 8,14-8,02 (m, 4H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,74-7,58 (m, 4H), 7,18-7,10 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,00-1,10 (m, 8H).	422	420	0,73
Ejemplo 2-170	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,96 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,65-8,55 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,96-7,75 (m, 4H), 7,50-7,32 (m, 3H), 7,17-7,00 (m, 2H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,6-3,46 (m, 1H), 1,85-1,15 (m, 8H).	481	479	0,78
Ejemplo 2-171	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,93 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,75 (m, 4H), 7,42 (a, 1H), 7,10-7,04 (m, 3H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,60-3,46 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 8H).	511	509	0,82

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-172	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,99 (s, 1H), 9,02-8,95 (m, 1H), 8,68-8,64 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,40-8,34 (m, 2H), 8,14-8,08 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,96-7,80 (m, 4H), 7,44 (a, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,86-1,14 (m, 8H).	466	464	0,95
Ejemplo 2-173	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 5H), 7,97-7,70 (m, 4H), 7,44 (a, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 1,90-1,12 (m, 8H).	446	444	0,88
Ejemplo 2-174	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,09 (s, 1H), 9,04-8,96 (m, 1H), 8,74-8,66 (m, 1H), 8,66-8,62 (m, 1H), 8,05-7,85 (m, 7H), 7,56 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,46 (a, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,24-4,10 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 1,86-1,45 (m, 5H), 1,36-1,10 (m, 3H).	505	503	1,08
Ejemplo 2-175	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,00 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,80 (dd, 1H, J = 2,0, 2,0 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 1,8, 8,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,11 (d, 2H, J = 2,6 Hz), 4,28-4,17 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H).	465	463	0,93
Ejemplo 2-176	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,46 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 2,0, 8,3 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,17 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 1,90-1,22 (m, 8H).	465	463	0,83
Ejemplo 2-177	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,90-8,85 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,66 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 1,95-1,15 (m, 8H).	492	490	0,85

Ejemplo 2-178	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,41 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, J = 2,3, 8,3 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,72 (s, 2H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 1,90-1,16 (m, 8H).	492	490	0,76
Ejemplo 2-179	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,72 (s, 1H), 8,97 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,52 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,19-8,13 (m, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 1,75-0,55 (m, 8H).	472	470	0,69
Ejemplo 2-180	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,61 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 8,61-8,54 (m, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 7,81 (s, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 1,70-0,40 (m, 8H).	472	470	0,59
Ejemplo 2-181	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,11-9,00 (m, 2H), 8,99-8,93 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60-8,52 (m, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 4,3, 8,3 Hz), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 1,75-0,65 (m, 8H).	472	470	0,8
Ejemplo 2-182	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,02 (dd, 1H, J = 1,7, 4,3 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H, J = 1,7, 8,6 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H, J = 4,3, 8,6 Hz), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 1,75-0,83 (m, 8H).	472	470	0,76
Ejemplo 2-183	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,97 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,48-8,36 (m, 1H), 8,25-8,10 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,05-7,80 (m, 4H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 3H), 7,32-7,20 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,90-1,10 (m, 8H).	451	449	0,75

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-184	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,96 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,40-8,30 (m, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,05-7,65 (m, 7H), 7,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,95-1,15 (m, 8H).	451	449	0,75
Ejemplo 2-185	HCl				412	410	0,9
Ejemplo 2-186	HCl	CD ₃ OD	300 MHz	δ: 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,45 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 4,36 (a, 1H), 3,87 (a, 1H), 1,85-1,61 (m, 8H), 1,47 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	412	410	0,94
Ejemplo 2-187	HCl				448	446	0,87
Ejemplo 2-188	HCl				448	446	0,89
Ejemplo 2-189	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,14-9,07 (m, 2H), 8,99-8,92 (m, 1H), 8,81 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,17 (dd, 1H, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 4,6, 8,3 Hz), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 1,82-0,96 (m, 8H).	472	470	0,78
Ejemplo 2-190	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,72 (s, 1H), 9,05 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,75 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,69 (dd, 1H, J = 2,0, 2,0 Hz), 8,67-8,63 (m, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,37-8,31 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 1,82-0,97 (m, 8H).	472	470	0,67
Ejemplo 2-191	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,77 (s, 1H), 9,16 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,87 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,75 (dd, 1H, J = 2,0, 2,3 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,54 (dd, 1H, J = 1,8, 8,8 Hz), 8,47-8,40 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 1,85-1,02 (m, 8H).	472	470	0,68

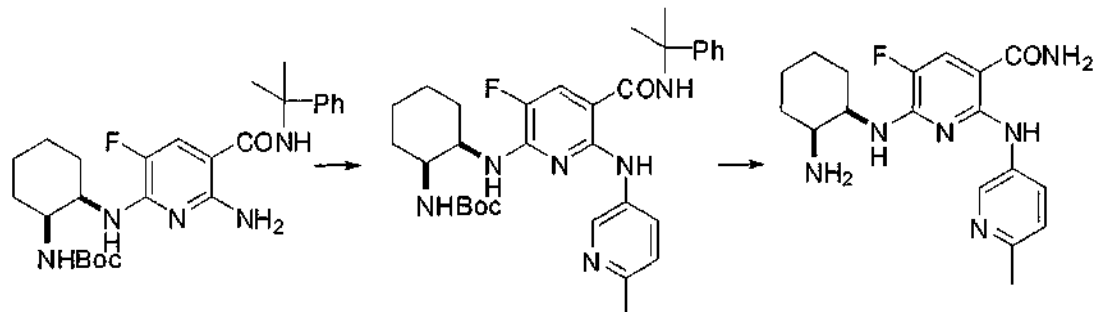
Ejemplo 2-192	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,11 (dd, 1H, J = 1,5, 4,5 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,67-8,59 (m, 2H), 8,55 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,93-7,83 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 4,3, 8,3 Hz), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 1,87-0,83 (m, 8H).	472	470	0,7
Ejemplo 2-193	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,59 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,58 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,55-8,47 (m, 2H), 8,30-8,24 (m, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,98-7,90 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 1,90-0,90 (m, 8H).	472	470	0,63
Ejemplo 2-194	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 9,64 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,40-8,35 (m, 2H), 8,21 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 8,03-7,95 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 1,90-0,90 (m, 8H).	472	470	0,64
Ejemplo 2-195	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,59 (s, 1H), 8,82 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,90-7,70 (m, 5H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,35 (a, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,92-1,25 (m, 8H).	435	433	1,06
Ejemplo 2-196	HCl				416	414	0,94
Ejemplo 2-197	HCl				430	428	1,02
Ejemplo 2-198	HCl				416	414	0,97
Ejemplo 2-199	HCl				430	428	1,03
Ejemplo 2-200	HCl				430	428	0,81
Ejemplo 2-201	HCl			sin datos	430	428	0,86
Ejemplo 2-202	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 10,73 (s, 1H), 7,90-7,70 (m, 6H), 7,55 (dd, 1H, J = 3,0, 9,6 Hz), 7,20 (a, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,90-1,25 (m, 8H).	375	373	0,66

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 2-203	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,40 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,90-7,70 (m, 4H), 7,29 (a, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 1H), 1,95-1,45 (m, 8H).	409 411	407 409	1,02
Ejemplo 2-204	HCl	CD ₃ OD	300 MHz	δ: 8,10 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 4,50-4,49 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 8H).	448	446	0,97
Ejemplo 2-205	HCl			sin datos	448	446	1,02
Ejemplo 2-206	HCl	CD ₃ OD	300 MHz	δ: 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,99-1,50 (m, 8H).	412	410	0,98
Ejemplo 2-207	HCl			sin datos	426	424	0,95
Ejemplo 2-208	HCl	CD ₃ OD	300 MHz	δ: 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,48 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 4,30 (s, 1H), 3,78 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,64 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,98-1,50 (m, 8H).	456	454	0,91
Ejemplo 2-209	HCl	CD ₃ OD	300 MHz	δ: 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 2H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,90-1,51 (m, 8H).	444	442	0,92
Ejemplo 2-210	HCl			sin datos	462	460	0,95

Ejemplo 3

[Fórmula 490]



5

1ª etapa

Se añadieron 5-bromo-2-picolina (13 mg), carbonato de cesio (42 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg) y Xantphos (9 mg) a una solución de 1,4-dioxano (0,5 ml) que contenía cis-2-(6-amino-3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonyl)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (25 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. Se retiró por filtración materia insoluble y se lavó la torta de filtro, de filtro con agua y acetato de etilo. El filtrado se mezcló con la solución de lavado, la capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó usando una placa de vidrio PLC (hexano : acetato de etilo = 1:1), se añadieron diisopropiléter y hexano, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de cis-2-(3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonyl)-6-(6-metilpiridin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (14 mg).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11,07 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, 8,4 Hz), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,72-6,60 (m, 2H), 4,06-3,87 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,88-1,10 (m, 23H)

EM (IEN, m/z): 577 (M+H), 575 (M-H)

2ª etapa

Una mezcla de cis-2-(3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonyl)-6-(6-metilpiridin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (13 mg) y TFA (0,26 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida (a 40 °C o menos), y se añadieron acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano (28 μl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió por filtración materia sólida, se lavó con acetato de etilo, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de clorhidrato de 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(6-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida: (11 mg).

(Los datos de RMN ^1H y los datos de EM se muestran en la tabla 2).

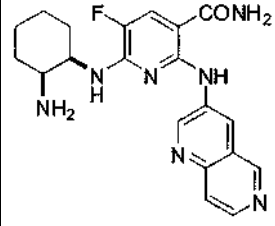
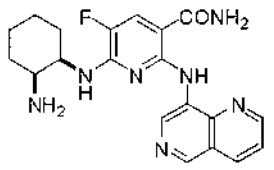
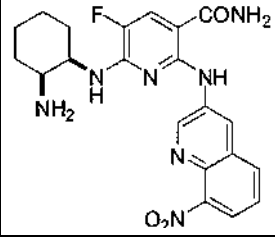
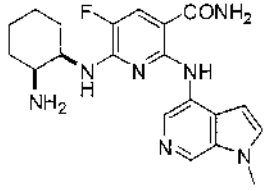
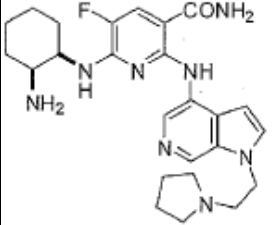
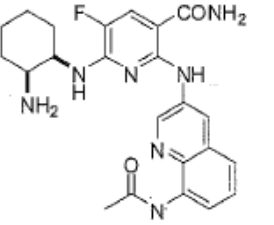
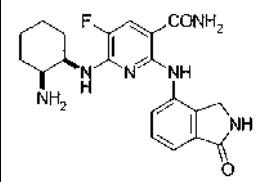
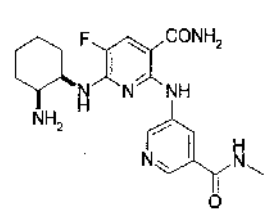
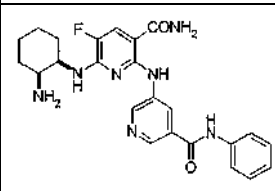
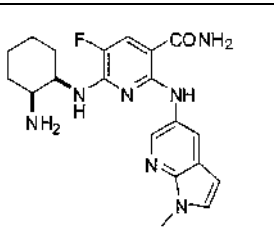
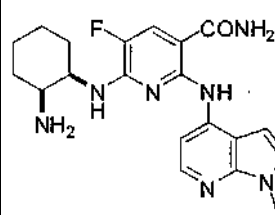
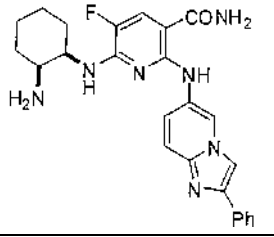
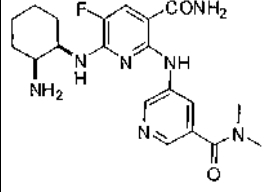
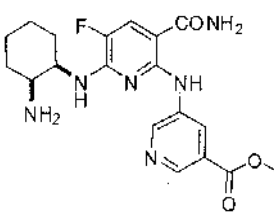
Ejemplo 4

Los compuestos enumerados en la tabla 2 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 3.

[Tabla 2-1]

Tabla 2-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 4-1		Ejemplo 4-2	

Ejemplo 4-3		Ejemplo 4-4	
Ejemplo 4-5		Ejemplo 4-6	
Ejemplo 4-7		Ejemplo 4-8	
Ejemplo 4-9		Ejemplo 4-10 sal HCl	
Ejemplo 4-11 sal HCl		Ejemplo 4-12	
Ejemplo 4-13		Ejemplo 4-14	
Ejemplo 4-15 sal HCl		Ejemplo 4-16 sal HCl	

Ejemplo 4-17 (Ejemplo 3) sal HCl		Ejemplo 4-18 sal HCl	
Ejemplo 4-19 sal HCl		Ejemplo 4-20	
Ejemplo 4-21		Ejemplo 4-22	
Ejemplo 4-23		Ejemplo 4-24	
Ejemplo 4-25		Ejemplo 4-26 sal HCl	
Ejemplo 4-27		Ejemplo 4-28	

Ejemplo 4-29		Ejemplo 4-30	
Ejemplo 4-31 sal HCl		Ejemplo 4-32	
Ejemplo 4-33 sal HCl		Ejemplo 4-34	
Ejemplo 4-35		Ejemplo 4-36	
Ejemplo 4-37		Ejemplo 4-38	
Ejemplo 4-39 sal HCl		Ejemplo 4-40	
Ejemplo 4-41 sal HCl		Ejemplo 4-42 sal HCl	

Ejemplo 4-43 sal HCl		Ejemplo 4-44	
Ejemplo 4-45		Ejemplo 4-46	
Ejemplo 4-47		Ejemplo 4-48	
Ejemplo 4-49 sal HCl		Ejemplo 4-50 sal HCl	
Ejemplo 4-51 sal HCl		Ejemplo -4-52 sal 2HCl	
Ejemplo 4-53 sal HCl		Ejemplo 4-54 sal HCl	
Ejemplo 4-55 sal HCl		Ejemplo 4-56 sal HCl	

Ejemplo 4-57 sal HCl		Ejemplo 4-58 sal HCl	
Ejemplo 4-59		Ejemplo 4-60	
Ejemplo 4-61		Ejemplo 4-62	
Ejemplo 4-63		Ejemplo 4-64	

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-65		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-66		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-morfolin-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-67		2-((6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-68		2-((6-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-yl)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-69		2-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-yl)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-70		2-((6-(1H-indol-5-yl)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-71		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metil-1H-indol-5-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-72		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-73		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(tiazol-2-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-74		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(tiazol-5-yl)piridin-3-yl)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-75		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-76		2-((5-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-77		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(tiofeno-3-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-78		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(furan-3-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-79		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-1H-indol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-80		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-1-(2-morfolinoetil)-1H-indol-5-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-81		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((7-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-82		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1H-indol-4-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-83		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-morfolinoetil)-1H-indol-4-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-84		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol-4-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-85		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(trifluorometil)-1H-indol-4-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-86		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-6-trifluorometil)-1H-indol-4-yl)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-87		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-morfolinoetil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-88		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-89		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((7-nitro-1H-indol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-90		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-91		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-92		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(2-etoxietoxi)etil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-93		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-94		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-95		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-(2-etoxietoxi)etil)-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-96		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-97		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-cloropiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-98		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-99		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-metilfenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-100		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-metilfenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-101		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-metilfenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-102		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-103		2-((3,3'-bipiridina]-5-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-104		2-((3,4'-bipiridina]-5-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-105		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-fluoropiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-106		2-([2,3'-bipiridina]-5'-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-107		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-108		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-109		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-(2-metoxietoxi)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-110		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-111		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-112		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-113		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-metoxifenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-114		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-metoxifenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-115		8-(6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoyl-5-fluoropiridin-2-il)amino)-2-fluoroindolizin-3-carboxilato de etilo
Ejemplo 4-116		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-{metilamino}quinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-117		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-118		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-119		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(1-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-120		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-metoxiquinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-121		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(2-metoxietoxi)quinolin-3-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-122		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(2-metoxietil)amino)quinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-123		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((7-morfolinoquinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-124		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-hidroxiquinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-125		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((7-aminoquinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-126		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(7-(dimetilamino)quinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-127		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-128		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il)amino)nicotinamida

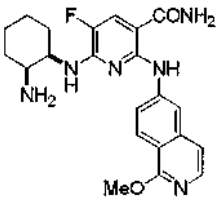
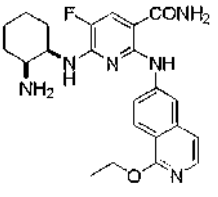
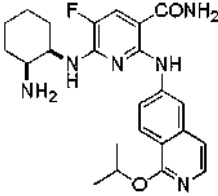
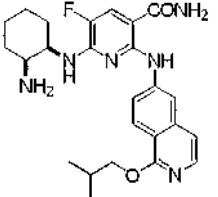
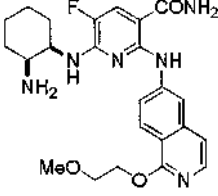
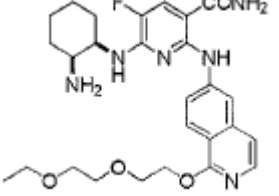
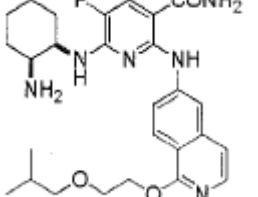
Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-129		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(fenilamino)nicotinamida
Ejemplo 4-130		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((imidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-131		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((imidazo[1,2-a]piridin-7-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-132		2-((5-acetilpiridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-133		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(8-(2-(2-etoxietoxi)etilamino)quinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-134		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(8-(ciclopropilmetilamino)quinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-135		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-fluoroquinolin-3-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-136		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(metilamino)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-137		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(2-metoxietilamino)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-138		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(2-metoxiquinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-139		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-140		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((8-(benciloxi)quinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-141		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(isoxazol-5-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-142		2-amino-5-((6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoyl-5-fluoropiridin-2-il)amino)nicotinato de metilo

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-143		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluorofenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-144		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-fluorofenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-145		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-fluorofenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-146		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2-clorofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-147		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(3-clorofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-148		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(4-clorofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-149		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-metoxifenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-150		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietoxi)isoquinolin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-151		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(3-metoxibutoxi)isoquinolin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-152		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)isoquinolin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-153		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(1-metoxilisoquinolin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-154		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)isoquinolin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-155		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(1-metoxilisoquinolin-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-156		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)isoquinolirr5-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-157		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(3-metoxibutoxi)isoquinolin-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-158		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)isoquinolin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-159		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((isoquinolin-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-160		2-([1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-6-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-161		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-162		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-163		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((isoquinolin-6-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-164		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metoxilisoquinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-165		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-etoxilisoquinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-166		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-isopropoxilisoquinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-167		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-isobutoxilisoquinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-168		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietoxi)isoquinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-169		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)isoquinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-170		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-isobutoxietoxi)isoquinolin-6-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-171		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)isoquinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-172		6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-173		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((7-etoxiquinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-174		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((7-propoxiquinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-175		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metoxiquinoxalin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-176		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-etoxiquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-177		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-propoxiquinoxalin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-178		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)quinoxalin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-179		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinoxalin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-180		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-cis-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-181		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-182		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2-etoxifenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-183		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-isobutoxifenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-184		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-185		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-186		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-hidroxifenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-187		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)quinoxalin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-188		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(metoximetil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-189		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-((benciloxi)metil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-190		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2,4-dimetoxifenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-191		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(metoximetil)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-192		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-((benciloxi)metil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-193		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(hidroximetil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-194		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(hidroximetil)piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-195		(R)-2-((5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-196		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((8-aminoquinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-197		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-198		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-199		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-200		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-201		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-202		2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)quinolin-6-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-203		2-((2-(1H-pirazol-1-il)quinolin-6-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-204		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-205		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2,5-difluorofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-206		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(3-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-207		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-208		2-((2-(1H-pirazol-1-il)quinoxalin-6-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-209		2-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)quinolin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-210		2-((7-(1H-pirazol-1-il)quinolin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-211		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-5'-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-212		2-([1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-213		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazole[3,4-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-214		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-215		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-nitrofenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-216		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-217		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(3-aminofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-218		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(4-aminofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-219		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-(metilamino)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-220		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-(metilamino)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-221		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-(morfolinofenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-222		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-(morfolinofenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-223		2-((5-(3-acetamidafenil)piridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-224		2-((5-(4-acetamidafenil)piridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-225		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-226		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-227		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(3-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-228		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-ciano-6-morfolinipiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-229		2-((5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)amino)-6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 4-230		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-[2,3'-bipiridin]-5'-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-231		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-5-il)amino)nicotinamida

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 4-232		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-233		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-metoxi-6-morfolinipiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-234		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((7-morfolin-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 4-235		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((7-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida

[Tabla 2-2]

Tabla 2-2

5

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 4-1	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((pirimidin-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,71 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 7,86-7,58 (a, 1H), 7,58-7,00 (a, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 1,78-1,17 (m, 8H).	347 (M+H)

Ejemplo 4-2	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1,5-naftiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,28 (s, 1H), 8,98 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,89 (dd, 1H, J = 1,7, 4,2 Hz), 8,86 (d, 1H, J = 2, 6 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 7,92-7,76 (a, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 4,2, 8,4 Hz), 7,48-7,25 (a, 1H), 6,85-6,62 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 1,94-1,30 (m, 8H).	396 (M+H)
Ejemplo 4-3	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1,6-naftiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,23 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,07 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,93 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,92-7,74 (a, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,57-7,08 (a, 1H), 6,74-6,59 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 1,86-1,26 (m, 8H).	396 (M+H)
Ejemplo 4-4	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1, 6-naftiridin-8-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,79 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,11 (dd, 1H, J = 1,7, 4,2 Hz), 8,91 (s, 1H), 8,53 (dd, 1H, J = 1,7, 8,3 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 4,3, 8,2 Hz), 7,86-7,47 (a, 1H), 7,40-6,80 (a, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 1,86-1,33 (m, 8H).	396 (M+H)
Ejemplo 4-5	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-nitroquinolin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,23 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 1,3, 7,5 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 1,95-1,47 (m, 8H).	440 (M+H)
Ejemplo 4-6	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,03 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,86-7,57 (a, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,46-7,04 (a, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 1,77-1,27 (m, 8H).	398 (M+H)

Ejemplo 4-7	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,22 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 4,42 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,32-3,28 (1H, superpuesto con pico de CH ₃ OH), 2,95 (t, 2H, J = 7,0), 2,64-2,48 (m, 4H), 1,96-1,41 (m, 12H).	481 (M+H)
Ejemplo 4-8	2-((8-acetilaminoquinolin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida		452 (M+H)
Ejemplo 4-9	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-oxoisindolin-4-il)amino)nicotinamida		399 (M+H)
Ejemplo 4-10 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(metilaminocarbonil)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,93 (s, 1H), 8,91 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,80-8,73 (m, 1H), 8,67-8,63 (m, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,96-7,82 (m, 4H), 7,49-7,37 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,60-3,53 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 2,81 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 1,90-1,37 (m, 8H).	400 (M-H)
Ejemplo 4-11 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(anilincarbonil)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,95 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,88-8,84 (m, 1H), 8,80-8,76 (m, 1H), 8,74-8,69 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,96-7,75 (m, 5H), 7,50-7,27 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,60-3,53 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 1,88-1,16 (m, 8H).	464 (M+H)
Ejemplo 4-12	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,48 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,72-7,48 (a, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,36-6,92 (a, 1H), 6,55-6,45 (m, 1H), 6,32 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 1H), 1,74-1,18 (m, 8H).	398 (M+H)
Ejemplo 4-13	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,46 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,90-7,70 (a, 1H), 7,54-7,19 (m, 2H), 6,76-6,64 (m, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,24-3,20 (m, 1H), 1,82-1,27 (m, 8H).	398 (M+H)

Ejemplo 4-14	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 10,90 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,23-7,22 (m, 2H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 1,96-0,80 (m, 8H).	458 (M+H)
Ejemplo 4-15 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,01 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,97-7,88 (m, 4H), 7,50-7,37 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,58-3,50 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 3,00 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,94-1,36 (m, 8H).	416 (M+H)
Ejemplo 4-16 sal HCl	5-(3-carbamoil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-ilamino)nicotinato de metilo	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,97 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,74-8,71 (m, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,04-7,86 (m, 4H), 8,00 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,50-7,36 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,52-3,46 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 4H), 1,50-1,37 (m, 2H).	403 (M+H)
Ejemplo 4-17 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,07 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,10-7,92 (m, 5H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,95-1,35 (m, 8H)	359 (M+H)
Ejemplo 4-18 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metilpiridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,92 (s, 1H), 8,48-8,41 (m, 1H), 8,26-8,14 (m, 4H), 8,11 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,05-1,38 (m, 8H)	359 (M+H)
Ejemplo 4-19 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((4-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,35 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,12-7,99 (m, 4H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,94-1,36 (m, 8H).	359 (M+H)

Ejemplo 4-20	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-fenil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,56 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,87 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,64 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,45-7,20 (a, 1H), 7,20-6,95 (a, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), . 4,03-3,99 (m, 1H), 3,27-3,23 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 1,79-1,20 (m, 8H).	461 (M+H)
Ejemplo 4-21	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((pirido[2, 3-b]pirazin-7-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,13 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 9,09 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,92 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,84 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,54-4,50 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 1,94-1,20 (m, 8H).	397 (M+H)
Ejemplo 4-22	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,39 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,80-7,55 (a, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,35-6,92 (a, 1H), 6,66-6,50 (m, 1H), 6,33 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,83 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,69-2,34 (4H, superpuesto con pico de DMSO), 1,77-1,21 (m, 12H).	481 (M+H)
Ejemplo 4-23	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2, 3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,44 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,90-7,69 (a, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,42-7,20 (a, 1H), 6,76-6,60 (m, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,81 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,60-2,43 (4H, superpuesto con pico de DHSO), 1,80-1,25 (m, 12H).	481 (M+H)
Ejemplo 4-24	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,43 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,80-7,52 (a, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 7,40-6,80 (a, 1H), 6,56-6,46 (m, 1H), 6,32 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,53 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,70 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,43 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 1,70-1,21 (m, 8H).	497 (M+H)

Ejemplo 4-25	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,45 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,90-7,53 (a, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,42-7,02 (a, 1H), 6,73-6,65 (m, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,53 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,24-3,20 (m, 1H), 2,69 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,43 (t, 4H, J = 4,4 Hz), 1,75-1,39 (m, 8H).	497 (M+H)
Ejemplo 4-26 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-6-il) amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11/91 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,62-7,84 (m, 5H), 7,46-7,32 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 1,94-1,38 (m, 8H).	402 (M+H)
Ejemplo 4-27	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)amino)nicotinamida		477 (M+H)
Ejemplo 4-28	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida		488 (M+H)
Ejemplo 4-29	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida		496 (M+H)
Ejemplo 4-30	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida		470 (M+H)
Ejemplo 4-31 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,03 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,03-7,92 (m, 6H), 7,45 (s a, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 1H), 1,95-1,37 (m, 8H).	375 (M+H), 373 (M-H)
Ejemplo 4-32	6-(cis-2-aminociclohexilamino)- 2-((8-(dimetilamino)quinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida		438 (M+H)

Ejemplo 4-33 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(morfolin-4-il)quinolin-3-il)amino)nicotinamida		480 (M+H)
Ejemplo 4-34	2-(8-(acetil(metil)amino)quinolin-3-il)amino-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida		466 (M+H)
Ejemplo 4-35	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida		442 (M+H)
Ejemplo 4-36	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-isobutil-1H-pirrolo[2, 3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida		440 (M+H)
Ejemplo 4-37	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida		424 (M+H)
Ejemplo 4-38	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-fenil-1H-pirrolo[2, 3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida		460 (M+H)
Ejemplo 4-39 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrolo[2, 3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida		424 (M+H)
Ejemplo 4-40	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida		466 (M+H)

Ejemplo 4-41 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-fenoxipiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,07 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,13-7,90 (m, 7H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), - 1,92-1,21 (m, 8H).	437 (M+H), 435 (M-H)
Ejemplo 4-42 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,09 (s, 1H), 9,07-9,04 (m, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,24 (s, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,96-7,82 (m, 4H), 7,43 (s a, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,47-4,38 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 1,93-1,32 (m, 8H).	412 (M+H), 410 (M-H)
Ejemplo 4-43 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida		412 (M+H), 410 (M-H)
Ejemplo 4-44	6-(((2R)-1-amino-1-oxo-3-fenilopropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-ilamino)nicotinamida		448 (M+H)
Ejemplo 4-45	6-(((2R)-1-amino-1-oxo-3-fenilopropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-ilamino)nicotinamida		547 (M+H)
Ejemplo 4-46	6-(((2R)-1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida		488 (M+H)
Ejemplo 4-47	2-((8-acetilaminoquinolin-3-il)amino)-6-(((2R)-1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-5-fluoronicotinamida		502 (M+H)
Ejemplo 4-48	2-((2-acetilaminopiridin-4-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida		402 (M+H)

Ejemplo 4-49 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,98 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03-7,90 (m, 5H), 7,72 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (s a, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,32-3,26 (4H, superpuesto con pico de H ₂ O), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,92-1,34 (m, 8H).	414 (M+H)
Ejemplo 4-50 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17-7,90 (m, 6H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,56-3,36 (5H, superpuesto con pico de H ₂ O), 1,94-1,22 (m, 14H).	428 (M+H), 426 (M-H)
Ejemplo 4-51 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(morfolin-4-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,74-8,71 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,72 (s, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 4H), 1,90-1,41 (m, 8H).	430 (M+H), 428 (M-H)
Ejemplo 4-52 sal 2HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,90 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 4,47-4,40 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,42-3,24 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 1,90-1,51 (m, 8H).	443 (M+H), 441 (M-H)
Ejemplo 4-53 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,10 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 9,04-8,98 (m, 1H), 8,73-8,69 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,07-7,90 (m, 5H), 7,55-7,45 (a, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,25-6,22 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,60-3,50 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 1,90-1,25 (m, 8H). RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,90-8,85 (m, 1H), 8,63-8,55 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,90-6,82 (m, 1H), 6,30-6,24 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,90-1,30 (m, 8H).	410 (M+H)

Ejemplo 4-54 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-tienil)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,98 (s, 1H), 8,92-8,87 (m, 1H), 8,67-8,60 (m, 1H), 8,54-8,50 (m, 1H), 8,04-7,88 (m, 5H), 7,79 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,52-7,37 (a, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 3,6, 5,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,60-3,50 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 1,90-1,20 (m, 8H). RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,81-8,78 (m, 1H), 8,60-8,56 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H, J = 4,0, 4,8 Hz), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,85-1,25 (m, 8H).	427 (M+H)
Ejemplo 4-55 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,01 (s, 1H), 9,15-9,08 (m, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,10-7,90 (m, 6H), 7,55-7,40 (a, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,94-1,36 (m, 8H), 1,16-1,06 (m, 2H), 1,00-0,90 (m, 2H).	385 (M+H)
Ejemplo 4-56 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2, 3-dihidro[1,4]benzodioxin-6-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,07 (s, 1H), 9,00-8,90 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,62-8,56 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,00-7,85 (m, 4H), 7,50-7,42 (a, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 2,0), 7,32 (dd, 1H, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,08-7,00 (m, 2H), 4,35-4,20 (m, 5H), 3,55-3,46 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 1,85-1,20 (m, 8H).	479 (M+H)
		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,85-8,82 (m, 1H), 8,74-8,68 (m, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 2,2, 8,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,35-4,18 (m, 5H), 3,55-3,46 (m, 1H), 1,84-1,20 (m, 8H).	
Ejemplo 4-57 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-metil-3-tienil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,58 (s, 1H), 8,00-7,60 (m, 5H), 7,32-7,12 (m, 2H), 6,85-6,76 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 3H), 1,96-1,38 (m, 8H).	364 (M +H)

Ejemplo 4-58 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-furil)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,96 (s, 1H), 8,82-8,77 (m, 1H), 8,68-8,64 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,04-7,88 (m, 6H), 7,50-7,38 (a, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,61-3,54 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 1,92-1,30 (m, 8H). RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,71 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,65-8,60 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 1,7, 3,4 Hz), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 1,90-1,30 (m, 8H).	411 (M+H)
Ejemplo 4-59	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((8-aminoquinolin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,80 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 0,9, 8,1 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 1,17, 7,4 Hz), 4,44-4,40 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 1,96-1,43 (m, 8H).	410 (M+H)
Ejemplo 4-60	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1H-pirrólo[2, 3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,42 (s, 1H), 11,50 (a, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,84 (a, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 4,22, 8,4 Hz), 7,34 (a, 1H), 7,32 (t, 1H, J = 2,9 Hz), 6,69 (a, 1H), 6,46 (dd, 1H, J = 2,0, 3,60 Hz), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 1,84-1,31 (m, 8H).	384 (M+H)
Ejemplo 4-61	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1H-pirrólo[2, 3-b]piridin-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,02 (s, 1H), 11,55 (a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,75 (a, 1H), 7,53 (t, 1H, J = 2,5 Hz), 7,26 (a, 1H), 6,62 (a, 1H), 6,52 (a, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 1,81-1,30 (m, 8H).	384 (M+H)
Ejemplo 4-62	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1H-pirrólo[2, 3-c]piridin-4-il) amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,50 (a, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,63 (a, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 2,9 Hz), 7,16 (a, 1H), 6,51 (a, 1H), 6,52 (dd, 1H, J = 1,8, 3,4 Hz), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 1,76-1,27 (m, 8H).	384 (M+H)
Ejemplo 4-63	6-(((2R)-1-amino-1-oxo-3-fenilo propan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1H-pirrólo[2, 3-b]piridin-4-il) amino)nicotinamida		434 (M+H)

Ejemplo 4-64	2-((8-(aminocarbonil)aminoquinolin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida		481 (M+H)

Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 4-65	libre				414	412	0,86
Ejemplo 4-66	libre				469	467	0,74
Ejemplo 4-67	libre				451	449	0,89
Ejemplo 4-68	libre				451	449	0,91
Ejemplo 4-69	libre				451	449	0,86
Ejemplo 4-70	libre				383	381	0,89
Ejemplo 4-71	libre				397	395	0,96
Ejemplo 4-72	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 12,05 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55-8,48 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,02-7,90 (m, 4H), 7,48 (a, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,90-1,28 (m, 8H).	425	423	8,17
Ejemplo 4-73	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 11,95 (s, 1H), 8,87-8,84 (m, 1H), 8,73-8,69 (m, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,90-7,78 (m, 4H), 7,41 (a, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 1,90-1,25 (m, 8H).	428	426	9,83
Ejemplo 4-74	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 8,01-7,88 (m, 4H), 7,45 (a, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H).	428	426	8,67
Ejemplo 4-75	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 11,97 (a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,68-8,59 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 8,00-7,82 (m, 4H), 7,46 (a, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 7,06 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 5,40 (s, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 8H).	501	499	10,92
Ejemplo 4-76	HCl				460	458	10,23

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-77	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 12,00 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,76-8,72 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 8,00-7,85 (m, 4H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,46 (a, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,85-1,20 (m, 8H).	427	425	9,98
Ejemplo 4-78	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55-8,50 (m, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 8,01-7,88 (m, 4H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,46 (a, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 1,90-1,25 (m, 8H).	411	409	9,43
Ejemplo 4-79	libre				401	399	0,94
Ejemplo 4-80	libre				514	512	0,82
Ejemplo 4-81	libre				459	457	1,07
Ejemplo 4-82	libre				401	399	0,98
Ejemplo 4-83	libre				514	512	0,77
Ejemplo 4-84	libre				459	457	1,09
Ejemplo 4-85	libre				451	449	1,09
Ejemplo 4-86	libre				465	463	1,21
Ejemplo 4-87	libre				564	562	0,88
Ejemplo 4-88	libre				509	507	1,2
Ejemplo 4-89	libre				428	426	0,98
Ejemplo 4-90	libre				438	436	1
Ejemplo 4-91	libre	CD ₃ OD	300 MHz	δ: 8,15 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 4,83-4,82 (m, 1H), 4,54 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 4,18 (dd, 1H, J = 9,2, 4,0 Hz), 3,81 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,27 (s, 3H), 1,74-1,51 (m, 8H).	442	440	0,86
Ejemplo 4-92	libre	CD ₃ OD	300 MHz	δ: 8,17 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,56 (t, , 2H, J = 5,3 Hz), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,90 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,47 (m, 4H), 3,37 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 1,80-1,50 (m, 8H), 1,08 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	500	498	0,93
Ejemplo 4-93	libre				438	436	0,93
Ejemplo 4-94	libre				442	440	0,81
Ejemplo 4-95	HCl				500	498	0,88

Ejemplo 4-96	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,10 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,44-8,35 (m, 2H), 8,08-7,90 (m, 5H), 7,86-7,74 (m, 1H), 7,47 (a, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H).	345	343	0,55
Ejemplo 4-97	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,92 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,44-8,40 (m, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,05-7,80 (m, 5H), 7,40 (a, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H).	381 379	379 377	0,89
Ejemplo 4-98	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,03 (s, 1H), 8,91 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,60-8,54 (m, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 8,10-7,80 (m, 5H), 7,43 (a, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,36-4,23 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 2,00-1,30 (m, 8H).	413	411	0,97
Ejemplo 4-99	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,96-7,78 (m, 4H), 7,67-7,66 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,85-1,15 (m, 8H).	435	433	0,92
Ejemplo 4-100	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,78 (m, 4H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,52-7,32 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,90-1,15 (m, 8H).	435	433	0,91
Ejemplo 4-101	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,15 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,00-7,78 (m, 4H), 7,54-7,30 (m, 5H), 7,08 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,85-1,00 (m, 8H).	435	433	0,89
Ejemplo 4-102	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,07 (s, 1H), 8,91 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,29 (dd, 1H, J = 2,4, 8,7 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,45 (a, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,00-1,40 (m, 8H).	413	411	1

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-103	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,09 (s, 1H), 9,18-9,12 (m, 2H), 8,81-8,76 (m, 1H), 8,76-8,71 (m, 1H), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,02-7,90 (m, 4H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,46 (a, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,32-4,18 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H).	422	420	0,66
Ejemplo 4-104	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,96 (s, 1H), 9,15-9,14 (m, 1H), 8,92 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,79-8,74 (m, 1H), 8,63-8,58 (m, 1H), 8,25 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,86 (m, 4H), 7,44 (a, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	422	420	0,62
Ejemplo 4-105	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,95 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,24-8,16 (m, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,96-7,80 (m, 4H), 7,40 (a, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H).	363	361	0,82
Ejemplo 4-106	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,23 (s, 1H), 9,24-9,20 (m, 1H), 9,13-9,08 (m, 1H), 9,05-9,02 (m, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,08-7,96 (m, 6H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 1,95-1,20 (m, 8H).	422	420	0,75
Ejemplo 4-107	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,64-8,56 (m, 2H), 8,10-7,90 (m, 5H), 7,47 (a, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,40-4,26 (m, 1H), 4,20-3,86 (m, 2H), 3,72-3,59 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,95-1,35 (m, 8H).	428	426	0,68
Ejemplo 4-108	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,03 (s, 1H), 8,91-8,84 (m, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 8,04-7,86 (m, 5H), 7,44 (a, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,95-1,35 (m, 12H).	443	441	0,74

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-109	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,02 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,70-8,59 (m, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,52-7,34 (m, 4H), 7,14-6,98 (m, 2H), 4,30-4,16 (m, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,90-1,10 (m, 8H).	495	493	0,87
Ejemplo 4-110	2HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 11,02-10,84 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,98-7,84 (m, 4H), 7,54-7,36 (m, 4H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,07-6,96 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,64-3,20 (m, 7H), 1,90-1,15 (m, 8H).	550	548	0,64
Ejemplo 4-111	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,93 (s, 1H), 8,85-8,77 (m, 1H), 8,55-8,48 (m, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,94-7,68 (m, 6H), 7,50-7,30 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 1H), 4,26-4,13 (m, 3H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,85-1,10 (m, 8H).	495	493	0,84
Ejemplo 4-112	2HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,85 (s, 1H), 1,74-10,50 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38-8,32 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,92-7,72 (m, 6H), 7,46-7,33 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,30-4,14 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,86-3,72 (m, 2H), 3,65-3,48 (m, 3H), 3,48-3,20 (m, 4H), 1,90-1,15 (m, 8H).	550	549	0,6
Ejemplo 4-113	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,11 (s, 1H), 9,09-9,03 (m, 1H), 8,75-8,60 (m, 2H), 8,08-7,86 (m, 5H), 7,52-7,36 (m, 4H), 7,12-7,03 (m, 2H), 4,30-4,16 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	451	449	0,87
Ejemplo 4-114	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,11 (s, 1H), 9,08-9,03 (m, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,02-7,88 (m, 4H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,46 (a, 1H), 7,15-7,03 (m, 3H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66-3,54 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	451	449	0,83

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-115	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,26 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,20-7,85 (m, 6H), 7,49 (a, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,40-4,22 (m, 3H), 3,78-3,66 (m, 1H), 2,05-1,40 (m, 8H), 1,33 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	473	471	1,23
Ejemplo 4-116	HCl				424	422	1,02
Ejemplo 4-117	libre				415	413	1,03
Ejemplo 4-118	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,92 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,66-8,62 (m, 2H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,86 (m, 5H), 7,56-7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,64-3,44 (m, 1H), 1,95-1,25 (m, 8H).	412	410	0,73
Ejemplo 4-119	HCl				424	422	0,73
Ejemplo 4-120	HCl				425	423	0,79
Ejemplo 4-121	HCl				469	467	0,82
Ejemplo 4-122	HCl				468	466	1,07
Ejemplo 4-123	HCl				480	478	0,71
Ejemplo 4-124	HCl				411	409	0,77
Ejemplo 4-125	HCl				410	408	0,61
Ejemplo 4-126	HCl				438	436	1
Ejemplo 4-127	HCl				469	467	0,79
Ejemplo 4-128	HCl				425	423	0,78
Ejemplo 4-129	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 7,89 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 1,97-1,35 (m, 8H).	344	342	
Ejemplo 4-130	HCl				384	382	
Ejemplo 4-131	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,57 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,37-8,32 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 2,0, 7,6 Hz), 4,70-4,62 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 2,05-1,50 (m, 8H).	384	382	
Ejemplo 4-132	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,92 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,78 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,64-8,60 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,98-7,76 (m, 4H), 7,41 (a, 1H), 6,99 (d, 1H, 6,6 Hz), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,64-3,48 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,95-1,35 (m, 8H).	387	385	0,75
Ejemplo 4-133	HCl				526	524	1,12
Ejemplo 4-134	HCl				464	462	1,21
Ejemplo 4-135	HCl				413	411	0,94
Ejemplo 4-136	HCl				424	422	0,92
Ejemplo 4-137	HCl				468	466	0,97
Ejemplo 4-138	HCl				425	423	0,66
Ejemplo 4-139	HCl				469	467	0,69

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-140	HCl				501	499	0,85
Ejemplo 4-141	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,94 (s, 1H), 8,77-8,70 (m, 4H), 8,00 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,42 (a, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,95-1,25 (m, 8H).	412	410	0,81
Ejemplo 4-142	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,24 (s, 1H), 8,51-8,42 (m, 2H), 8,00-7,88 (m, 3H), 7,93 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,88-7,68 (m, 1H), 7,40-7,20 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,48-1,28 (m, 2H).	418	416	0,72
Ejemplo 4-143	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,05 (s, 1H), 8,87 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,76 (m, 4H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,85-1,05 (m, 8H).	439	437	0,89
Ejemplo 4-144	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,00 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,00-7,78 (m, 4H), 7,77-7,64 (m, 2H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,44 (a, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,28-4,14 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	439	437	0,92
Ejemplo 4-145	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,67-8,63 (m, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,02-7,86 (m, 6H), 7,54-7,36 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H).	439	437	0,89
Ejemplo 4-146	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,12 (s, 1H), 8,80-8,74 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,70 (m, 4H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,61-7,35 (m, 4H), 7,09 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 1H), 1,90-0,95 (m, 8H).	457 455	455 453	0,94
Ejemplo 4-147	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,62-8,57 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,74 (m, 6H), 7,62-7,36 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	457 455	455 453	1,03

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-148	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,99 (s, 1H), 8,94-8,89 (m, 1H), 8,60-8,56 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,75 (m, 6H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,43 (a, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,63-3,43 (m, 1H), 1,85-1,15 (m, 8H).	457 455	455 453	1,01
Ejemplo 4-149	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,03 (s, 1H), 8,86-8,80 (m, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,70 (m, 4H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 2H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,63-3,43 (m, 1H), 1,85-1,00 (m, 8H).	451	449	0,82
Ejemplo 4-150	HCl				469	467	1,01
Ejemplo 4-151	HCl				497	495	1,13
Ejemplo 4-152	HCl				527	525	1,08
Ejemplo 4-153	HCl				425	423	1,01
Ejemplo 4-154	HCl				483	481	1,1
Ejemplo 4-155	HCl				425	423	1,02
Ejemplo 4-156	HCl				483	481	1,08
Ejemplo 4-157	HCl				497	495	1,13
Ejemplo 4-158	HCl				527	525	1,07
Ejemplo 4-159	HCl				395	393	0,66
Ejemplo 4-160	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,35 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,90-7,70 (m, 4H), 7,68 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,26 (a, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,13 (s, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 1,95-1,30 (m, 8H).	389	387	0,8
Ejemplo 4-161	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,40 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,80-7,68 (m, 4H), 7,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (a, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,26-4,21 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 1,95-1,30 (m, 8H).	403	401	0,78
Ejemplo 4-162	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,09 (s, 1H), 9,07-9,01 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,10-7,84 (m, 5H), 7,48 (a, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,34-4,22 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,00-1,37 (m, 8H).	385	383	0,66
Ejemplo 4-163	HCl				395	393	0,62
Ejemplo 4-164	HCl				425	423	0,95
Ejemplo 4-165	HCl				439	437	1,02
Ejemplo 4-166	HCl				453	451	1,09
Ejemplo 4-167	HCl				467	465	1,2
Ejemplo 4-168	HCl				469	467	0,97

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-169	HCl				527	525	1,03
Ejemplo 4-170	HCl				511	509	1,24
Ejemplo 4-171	HCl				495	493	1,02
Ejemplo 4-172	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,08 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 1,8, 9,1 Hz), 4,52 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 4,22-4,15 (m, 1H), 3,76 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,91-1,38 (m, 8H).	443	441	0,87
Ejemplo 4-173	HCl				439	437	0,86
Ejemplo 4-174	HCl				453	451	0,95
Ejemplo 4-175	HCl				426	424	0,99
Ejemplo 4-176	HCl				440	438	1,09
Ejemplo 4-177	HCl				454	452	1,19
Ejemplo 4-178	HCl				470	468	0,98
Ejemplo 4-179	HCl				514	512	0,98
Ejemplo 4-180	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,77 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,73 (s, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,83-3,63 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 1H), 2,57-2,45 (m, 2H), 1,93-1,39 (m, 8H), 1,19 (d, 6H, J = 5,9 Hz).	458	456	0,75
Ejemplo 4-181	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,99 (s, 1H), 8,87-8,81 (m, 1H), 8,48-8,36 (m, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,00-7,68 (m, 5H), 7,55-7,36 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 4,20-4,08 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 8H).	457	455	0,93
Ejemplo 4-182	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,15 (s, 1H), 8,98-8,93 (m, 1H), 8,67-8,62 (m, 1H), 8,54-8,50 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,00-7,75 (m, 4H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,22-7,06 (m, 3H), 4,16-4,06 (m, 3H), 3,60-3,46 (m, 1H), 1,85-1,40 (m, 5H), 1,32-1,10 (m, 6H).	465	463	0,87
Ejemplo 4-183	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,12 (s, 1H), 8,94-8,87 (m, 1H), 8,71-8,63 (m, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,98-7,80 (m, 4H), 7,54-7,40 (m, 3H), 7,21-7,07 (m, 3H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,85-1,40 (m, 5H), 1,22-1,04 (m, 3H), 0,89 (d, 3H, J = 2,7 Hz), 0,87 (d, 3H, J = 2,7 Hz).	493	491	0,99
Ejemplo 4-184	HCl				491	489	0,95

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-185	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,06 (s, 1H), 8,93-8,84 (m, 1H), 8,74-8,64 (m, 1H), 8,52-8,46 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,00-7,72 (m, 4H), 7,57-7,40 (m, 3H), 7,24-7,06 (m, 3H), 4,24-4,02 (m, 3H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,54-3,40 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,85-1,35 (m, 5H), 1,25-1,05 (m, 3H).	495	493	0,8
Ejemplo 4-186	HCl				437	435	0,75
Ejemplo 4-187	HCl				523	521	0,9
Ejemplo 4-188	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,92 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,54 (s, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,93-1,39 (m, 8H).	389	387	0,63
Ejemplo 4-189	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 9,02 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,44-8,39 (m, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,43-7,30 (m, 5H), 4,69 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 1,93-1,29 (m, 8H).	465	463	0,88
Ejemplo 4-190	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,97 (s, 1H), 8,79-8,71 (m, 1H), 8,47-8,42 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,90 (a, 1H), 7,82-7,66 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,75-6,65 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,45 (m, 1H), 1,85-1,35 (m, 5H), 1,25-1,05 (m, 3H).	481	479	0,83
Ejemplo 4-191	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,40 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,06-7,98 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,92-7,83 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,98-1,41 (m, 8H).	389	387	0,59
Ejemplo 4-192	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,42 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,08-8,01 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,93-7,82 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 4,76 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 4,68 (s, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 1,96-1,29 (m, 8H).	465	463	0,78
Ejemplo 4-193	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,94 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,36 (s, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 1,95-1,37 (m, 8H).	375	373	0,55

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-194	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,37 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,83-7,73 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 1,95-1,43 (m, 8H).	375	373	0,55
Ejemplo 4-195	HCl				414	412	0,95
Ejemplo 4-196	HCl				412	410	0,96
Ejemplo 4-197	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,10 (s, 1H), 8,90-8,84 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,45 (a, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54-3,40 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 8H).	469	467	0,89
Ejemplo 4-198	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,07 (s, 1H), 8,93-8,87 (m, 1H), 8,53-8,48 (m, 1H), 8,60-8,42 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,44 (a, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H, J = 2,4, 8,4 Hz), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60-3,46 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 8H).	469	467	0,9
Ejemplo 4-199	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,03 (s, 1H), 8,86-8,81 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,00-7,76 (m, 4H), 7,42 (a, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H, J = 3,3, 6,0 Hz), 7,10-7,02 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60-3,46 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 8H).	469	467	0,93
Ejemplo 4-200	HCl				536	534	0,96
Ejemplo 4-201	HCl				524	522	0,91
Ejemplo 4-202	HCl				462	460	0,96
Ejemplo 4-203	HCl				461	459	1,09
Ejemplo 4-204	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,10 (s, 1H), 8,97-8,92 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,82 (m, 4H), 7,64-7,34 (m, 4H), 7,08 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 1H), 1,90-1,10 (m, 8H).	457	455	0,96
Ejemplo 4-205	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,04 (s, 1H), 8,91-8,96 (m, 1H), 8,54-8,48 (m, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,95-7,80 (m, 4H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,53-7,32 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 8H).	457	455	0,95

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-206	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,07 (s, 1H), 8,92-8,86 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,76-7,62 (m, 2H), 7,50-7,36 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 8H).	475 473	473 471	1,02
Ejemplo 4-207	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,94 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,43 (s, 1H), 8,39-8,35 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,96-7,65 (m, 5H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,52-7,30 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 4,22-4,10 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 8H).	475 473	473 471	1,04
Ejemplo 4-208	HCl				462	460	1,07
Ejemplo 4-209	HCl				462	460	0,96
Ejemplo 4-210	HCl				461	459	0,92
Ejemplo 4-211	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,08 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,90-7,74 (m, 5H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,43 (a, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,42-6,34 (m, 1H), 4,22-4,08 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 1,84-1,20 (m, 8H).	438	436	0,73
Ejemplo 4-212	HCl				385	383	0,58
Ejemplo 4-213	HCl				399	397	0,77
Ejemplo 4-214	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,94 (s, 1H), 9,13-9,09 (m, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,85-7,70 (m, 4H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,42 (a, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 1H), 1,95-1,25 (m, 8H).	423	421	0,74
Ejemplo 4-215	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,04 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,68-8,60 (m, 2H), 8,36-8,28 (m, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,80 (m, 5H), 7,45 (a, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,30-4,16 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	466	464	0,92
Ejemplo 4-216	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,49 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J = 2,0, 12,9 Hz), 7,98-7,72 (m, 4H), 7,93 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,41-7,17 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 4H), 1,97-1,32 (m, 8H).	448	446	0,93

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-217	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,12 (s, 1H), 9,03-8,98 (m, 1H), 8,63-8,58 (m, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,84 (m, 4H), 7,55-7,17 (m, 4H), 7,17-7,95 (m, 2H), 4,26-4,14 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 1,88-1,15 (m, 8H).	436	434	0,69
Ejemplo 4-218	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,60-8,51 (m, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,00-7,76 (m, 4H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,47 (a, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,85-6,73 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H).	436	434	0,65
Ejemplo 4-219	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,15 (s, 1H), 9,08-9,04 (m, 1H), 8,73-8,68 (m, 1H), 8,64-8,61 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,02-7,84 (m, 4H), 7,49 (a, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,17-6,96 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,85-1,15 (m, 8H).	450	448	0,77
Ejemplo 4-220	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,11 (s, 1H), 9,04-8,98 (m, 1H), 8,64-8,59 (m, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,01-7,80 (m, 4H), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,49 (a, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,70 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,95-1,15 (m, 8H).	450	448	0,77
Ejemplo 4-221	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,11 (s, 1H), 9,12-9,08 (m, 1H), 8,75-8,68 (m, 2H), 8,02 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,02-7,80 (m, 4H), 7,48 (a, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 4H), 1,85-1,15 (m, 8H).	506	504	0,85
Ejemplo 4-222	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,96 (s, 1H), 8,86-8,79 (m, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,89 (a, 1H), 7,82-7,60 (m, 5H), 7,43 (a, 1H), 7,09 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,06-6,99 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 4H), 1,90-1,15 (m, 8H).	506	504	0,82

ES 2 689 103 T3

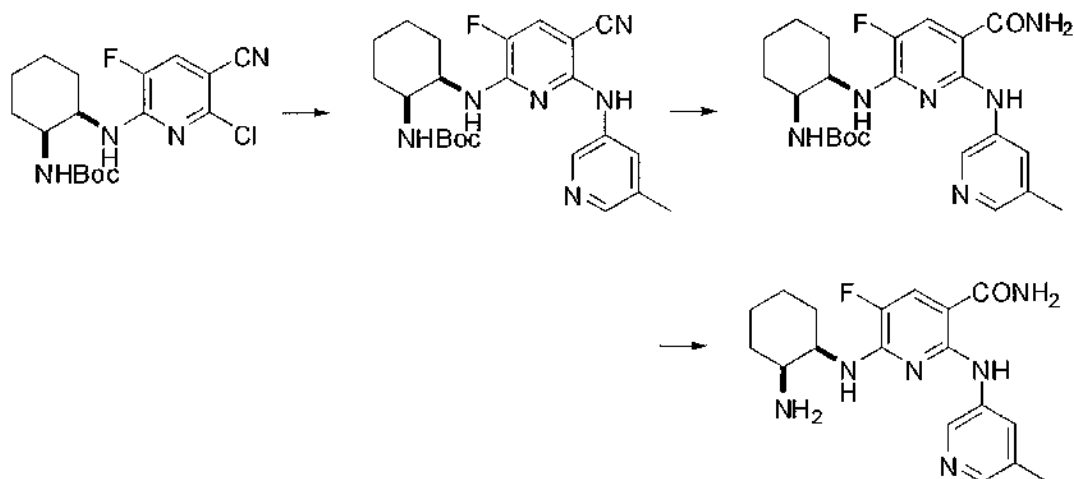
Ejemplo 4-223	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,11 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,94-8,90 (m, 1H), 8,66-8,60 (m, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 8,05-7,80 (m, 6H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,85-1,10 (m, 8H).	478	476	0,72
Ejemplo 4-224	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,05 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,98-8,93 (m, 1H), 8,62-8,52 (m, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,70 (m, 8H), 7,56-7,34 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,15 (m, 8H).	478	476	0,69
Ejemplo 4-225	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,94 (s, 1H), 8,85-8,80 (m, 1H), 8,54-8,50 (m, 2H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,90 (a, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,41 (a, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,85-1,10 (m, 8H).	504	502	0,81
Ejemplo 4-226	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 8,92-8,87 (m, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,70 (m, 8H), 7,42 (a, 1H), 7,05-7,69 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,85-1,15 (m, 8H).	504	502	0,78
Ejemplo 4-227	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 8,92-8,86 (m, 1H), 8,65-8,55 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,93 (a, 1H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,45 (a, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 3H), 6,88-6,82 (m, 1H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 1,85-1,10 (m, 8H).	464	462	0,87
Ejemplo 4-228	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,50-8,46 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 4H), 1,95-1,36 (m, 8H).	455	453	0,92
Ejemplo 4-229	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,04 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,98-8,95 (m, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,74 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,76 (m, 4H), 7,44 (a, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 1H), 1,95-1,30 (m, 8H).	413	411	0,75

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 4-230	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,87 (s, 1H), 9,00-8,94 (m, 1H), 8,94-8,90 (m, 1H), 8,76-8,72 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,94-7,68 (m, 6H), 7,42 (a, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	452	450	0,93
Ejemplo 4-231	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,93 (s, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,52-8,48 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,98-7,64 (m, 4H), 7,42 (a, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,85-1,15 (m, 8H).	452	450	0,88
Ejemplo 4-232	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,04 (s, 1H), 9,04-9,00 (m, 1H), 8,70-8,66 (m, 2H), 8,32 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H).	452	450	0,88
Ejemplo 4-233	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,18-8,12 (m, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,47-7,40 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,68 (m, 4H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 4H), 1,95-1,05 (m, 8H).	460	458	0,8
Ejemplo 4-234	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,47 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,93-7,89 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 4H), 1,93-1,38 (m, 8H).	469	467	0,71
Ejemplo 4-235	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 8,39 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,66-3,57 (m, 1H), 1,95-1,37 (m, 8H).	414	412	0,74

Ejemplo 5

[Fórmula 491]



5

1ª etapa

Se añadieron 5-metil-3-piridinamina (191 mg), carbonato de cesio (1,10 g), Pd₂(dba)₃ (186 mg), y Xantphos (235 mg) a una solución de 1,4-dioxano (14 ml) que contenía cis-2-(6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (500 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. Se retiró por filtración materia insoluble, la torta de filtro se lavó con agua y acetato de etilo, la capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:0 a 1:4), se añadió diisopropiléter, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de cis-2-(6-(5-metilpiridin-3-ilamino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (523 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,90 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,67-6,62 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,82-1,10 (m, 17H)

EM (IEN, m/z): 441 (M+H), 439 (M-H)

2ª etapa

Se añadieron una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (1,18 ml) y una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,70 ml) a una solución de dimetilsulfóxido (10 ml) y etanol (10 ml) que contenía cis-2-(6-(5-metilpiridin-3-ilamino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (520 mg), seguido de agitación a 34 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Se recogió por filtración materia sólida, se disolvió en acetato de etilo y tetrahidrofurano, se lavó con agua y después con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se añadió a diisopropiléter, se recogió por filtración materia sólida y se lavó con diisopropiléter y hexano, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de cis-2-(5-aminocarbonil-3-fluoro-6-(5-metilpiridin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (506 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,72 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,76 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 6,74-6,64 (m, 2H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,87-1,10 (m, 17H)

EM (IEN, m/z): 459 (M+H), 457 (M-H)

3ª etapa

Una mezcla de cis-2-(5-aminocarbonil-3-fluoro-6-(5-metilpiridin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (500 mg) y TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida (a 40 °C o menos). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano (1,36 ml) a una suspensión de tetrahidrofurano/metanol (10/1) (50 ml) que contenía el residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió por filtración materia sólida, se lavó con tetrahidrofurano/metanol (10/1), y se obtuvo un sólido de color amarillo claro de clorhidrato de 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida (498 mg).

(Los datos de RMN ¹H y los datos de EM se muestran en la tabla 3).

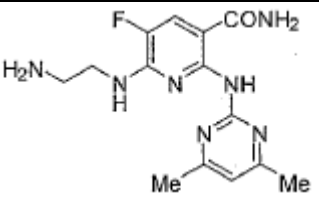
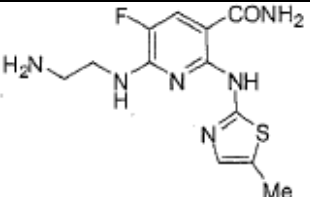
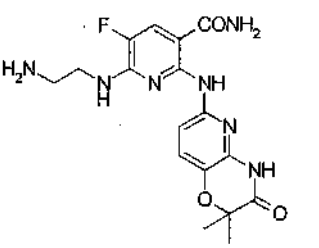
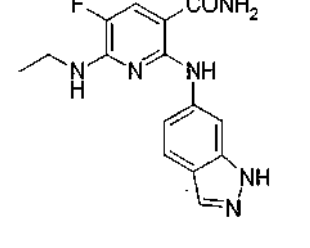
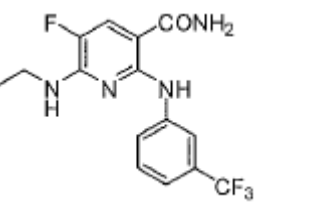
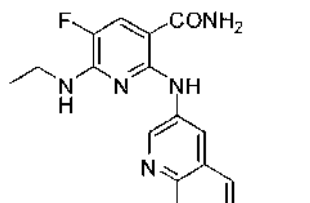
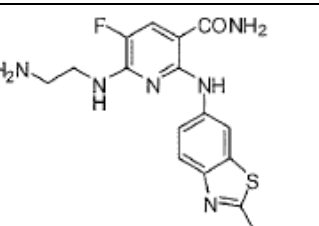
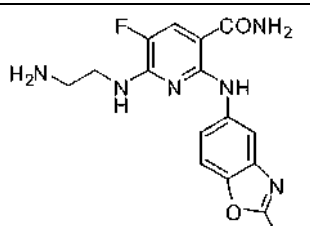
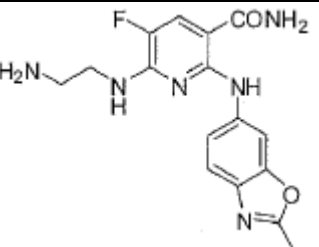
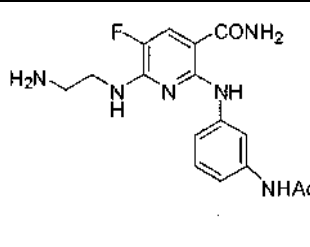
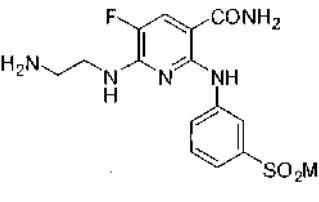
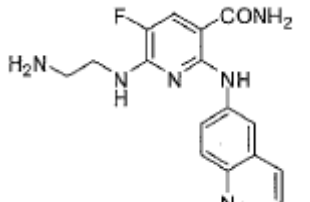
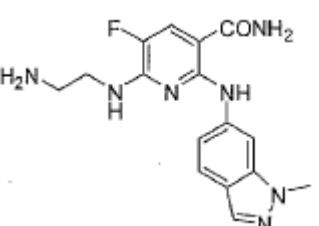
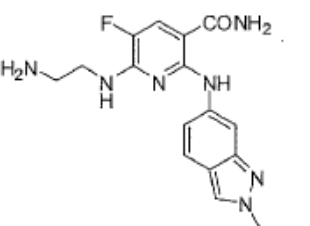
Ejemplo 6

Los compuestos enumerados en la tabla 3 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 5.

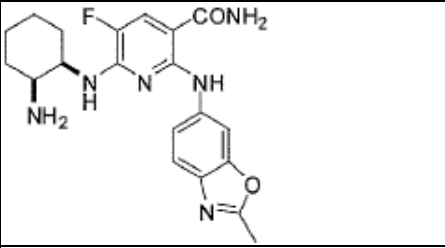
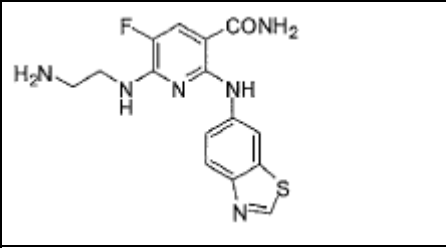
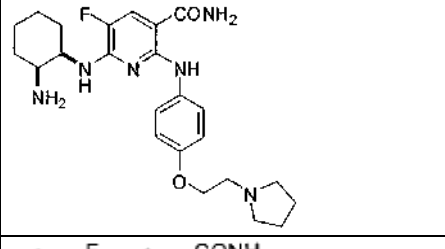
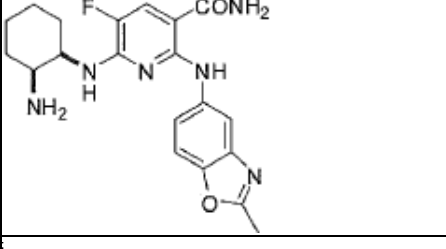
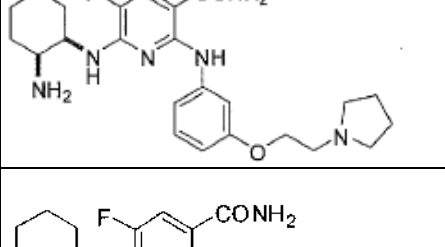
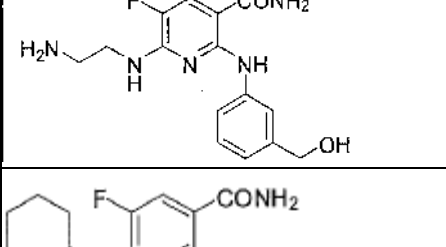
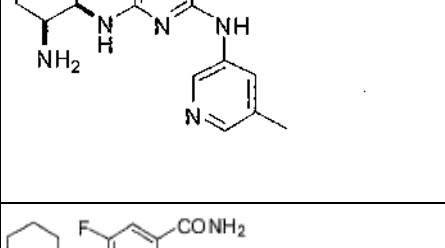
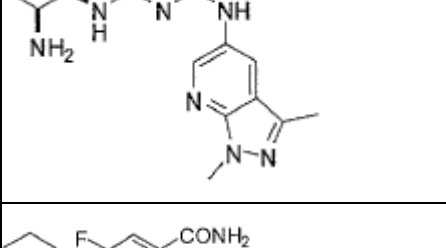
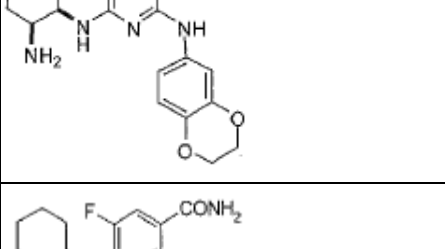
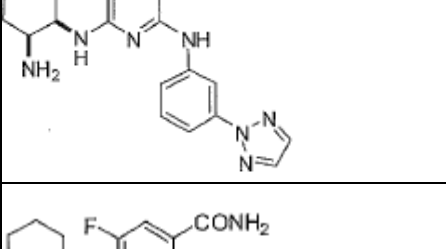
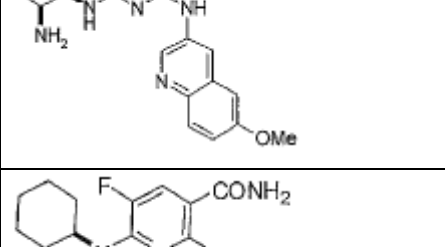
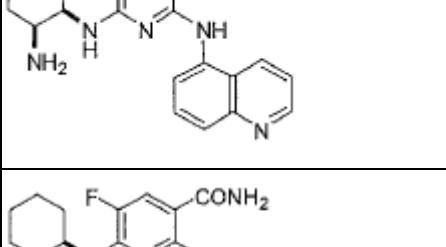
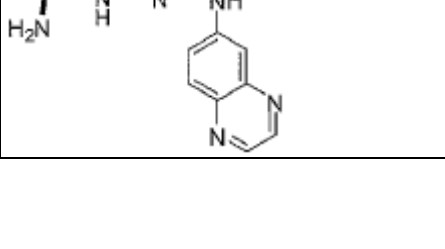
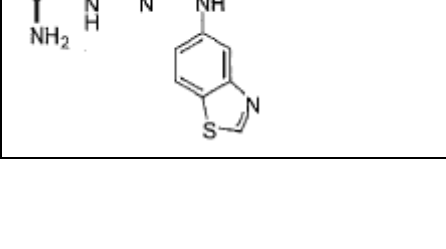
5 [Tabla 3-1]

Tabla 3-1

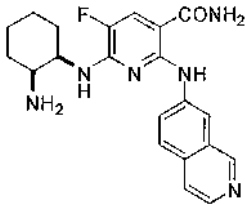
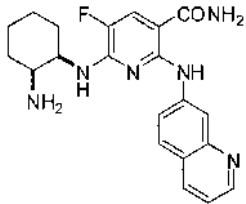
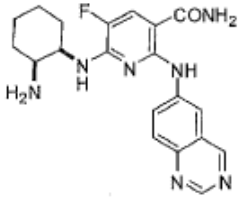
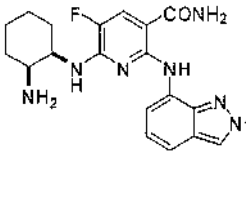
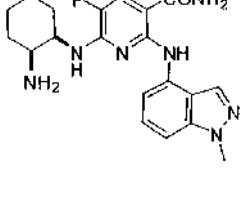
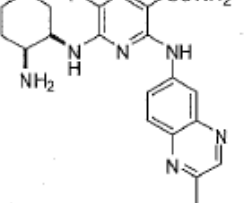
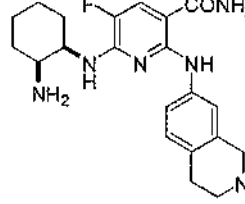
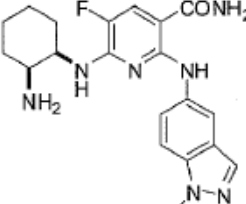
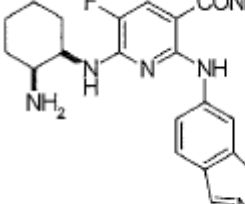
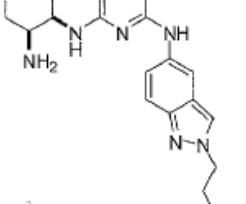
Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 6-1 sal HCl		Ejemplo 6-2 sal HCl	
Ejemplo 6-3 sal HCl		Ejemplo 6-4 sal HCl	
Ejemplo 6-5 sal HCl		Ejemplo 6-6	
Ejemplo 6-7		Ejemplo 6-8 sal HCl	
Ejemplo 6-9 sal HCl		Ejemplo 6-10 sal HCl	
Ejemplo 6-11 sal HCl		Ejemplo 6-12 sal HCl	
Ejemplo 6-13 sal HCl		Ejemplo 6-14 sal HCl	

Ejemplo 6-15 sal HCl		Ejemplo 6-16 sal HCl	
Ejemplo 6-17 sal HCl		Ejemplo 6-18	
Ejemplo 6-19		Ejemplo 6-20	
Ejemplo 6-21 sal HCl		Ejemplo 6-22 sal HCl	
Ejemplo 6-23 sal HCl		Ejemplo 6-24 sal HCl	
Ejemplo 6-25 sal HCl		Ejemplo 6-26 sal HCl	
Ejemplo 6-27 sal HCl		Ejemplo 6-28 sal HCl	

Ejemplo 6-29 sal HCl		Ejemplo 6-30 sal HCl	
Ejemplo 6-31 sal HCl		Ejemplo 6-32 sal HCl	
Ejemplo 6-33 sal HCl		Ejemplo 6-34 sal HCl	
Ejemplo 6-35 sal HCl		Ejemplo 6-36 sal HCl	
Ejemplo 6-37 sal HCl		Ejemplo 6-38 sal HCl	
Ejemplo 6-39 sal HCl		Ejemplo 6-40 sal HCl	
Ejemplo 6-41 sal HCl		Ejemplo 6-42	

Ejemplo 6-43		Ejemplo 6-44 sal TFA	
Ejemplo 6-45 sal HCl		Ejemplo 6-46 sal HCl	
Ejemplo 6-47 sal HCl		Ejemplo 6-48 sal HCl	
Ejemplo 6-49 (Ejemplo 5) sal HCl		Ejemplo 6-50 sal HCl	
Ejemplo 6-51 sal HCl		Ejemplo 6-52 sal HCl	
Ejemplo 6-53 sal HCl		Ejemplo 6-54 sal HCl	
Ejemplo 6-55 sal HCl		Ejemplo 6-56 sal HCl	

Ejemplo 6-57 sal HCl		Ejemplo 6-58 sal HCl	
Ejemplo 6-59		Ejemplo 6-60 sal HCl	
Ejemplo 6-61 sal HCl		Ejemplo 6-62	
Ejemplo 6-63 sal HCl		Ejemplo 6-64, sal HCl	
Ejemplo 6-65 sal HCl		Ejemplo 6-66 sal HCl	
Ejemplo 6-67 sal HCl		Ejemplo 6-68 sal HCl	
Ejemplo 6-69		Ejemplo 6-70 sal HCl	

Ejemplo 6-71 sal HCl		Ejemplo 6-72 sal HCl	
Ejemplo 6-73 sal HCl		Ejemplo 6-74	
Ejemplo 6-75 sal HCl		Ejemplo 6-76 sal HCl	
Ejemplo 6-77		Ejemplo 6-78 sal HCl	
Ejemplo 6-79 sal HCl		Ejemplo 6-80 sal HCl	

Ejemplo 6-81 sal HCl		Ejemplo 6-82 sal HCl	
Ejemplo 6-83 sal HCl		Ejemplo 6-84 sal HCl	
Ejemplo 6-85 sal HCl		Ejemplo 6-86	
Ejemplo 6-87 sal HCl		Ejemplo 6-88 sal HCl	

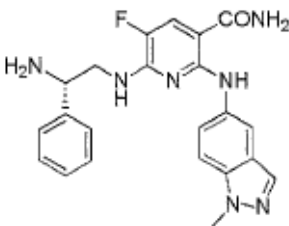
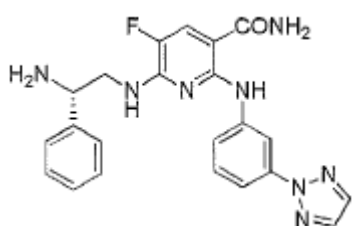
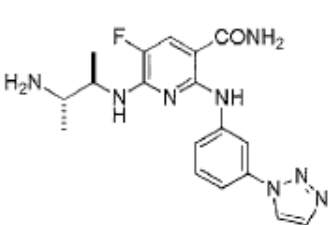
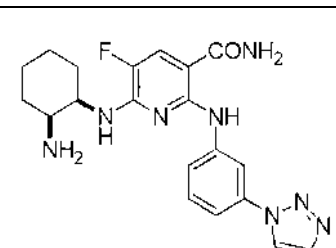
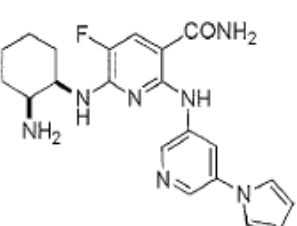
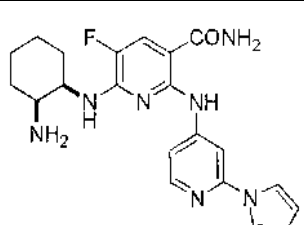
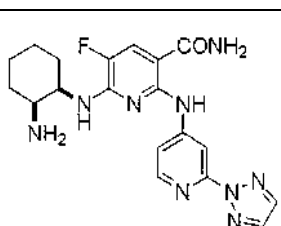
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 6-89		6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-90		6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((5-(1- metil-1H-pirrol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-91		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(1-metil-1H-indol-5-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-92		(S)-6-((2-aminopropil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 6-93		(S)-6-((2-aminopropil)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-94		(S)-6-((2-aminopropil)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il) amino)nicotinamida
Ejemplo 6-95		(S)-6-((2-aminopropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metilpiridin-3-il) amino)nicotinamida
Ejemplo 6-96		(S)-6-((2-aminopropil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-97		(S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil)amino)-6-((2-aminopropil)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-98		(S)-6-((2-aminopropil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-99		(S)-6-((2-aminopropil)amino)-5-fluoro-2-((3-metilfenilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-100		(R)-6-((1-aminopropan-2-il)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-101		(R)-6-((1-aminopropan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-102		(R)-6-((1-aminopropan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-103		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-104		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-105		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-106		6-(((1S,2R)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-107		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il)amino)-2-(3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il)amino)-2-(3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-108		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-109		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-110		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida
Ejemplo 6-111		2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoronicotinamida 2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoronicotinamida

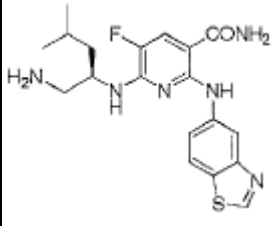
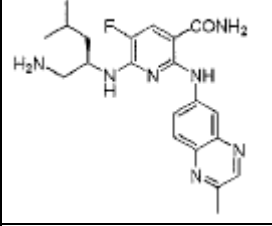
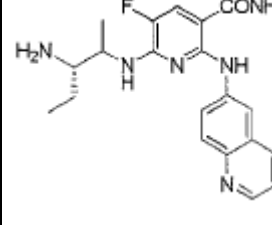
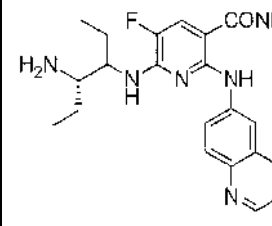
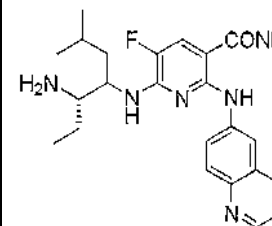
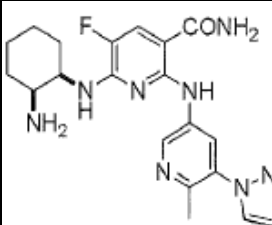
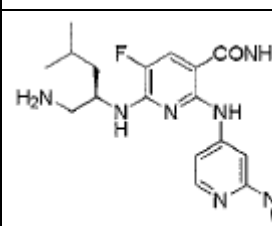
Ejemplo 6-112		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-113		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 6-114		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-115		6-((1S,2R)-2-aminociclohexilamino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-116		2-((5-(1H-pirrol-3-il) piridin-3-il)amino)-6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-117		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-118		(S)-6-((2-amino-2-feniletil)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida

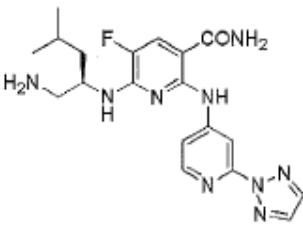
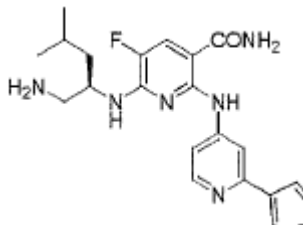
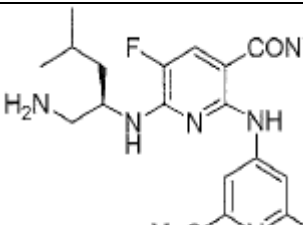
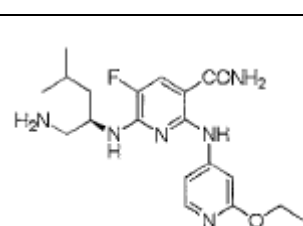
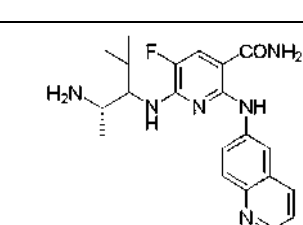
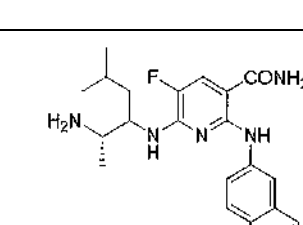
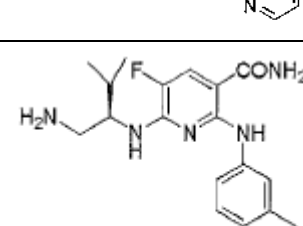
Ejemplo 6-119		(S)-6-((2-amino-2-pheniletil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 6-120		(S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-((2-amino-2-pheniletil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-121		2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil)amino)-6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoronicotinamida 2-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil)amino)-6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-122		2-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il) fenilamino)-6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-123		2-((5-(1H-pirrol-1-il) piridin-3-il) amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-124		2-((2-(1H-pirrol-1-il) piridin-4-il) amino)-6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-125		2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-4-il) amino)-6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-126		2-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl) piridin-4-yl) amino)-6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-127		2-((5-(1H-imidazol-1-yl)piridin-3-yl) amino)- 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-128		2-((2-(1H-imidazol-1-yl) piridin-4-yl) amino)- 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-129		2-((5-(1H-pirazol-1-yl) piridin-3-yl) amino)- 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-130		2-((2-(1H-pirazol-1-yl) piridin-4-yl) amino)- 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-131		2-((2-(1H-pirrol-3-yl) piridin-4-yl) amino)-6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-132		(R)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl) fenil)amino)-6-((2-amino-1-feniletil)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-133		(R)-6-((2-amino-1-phenylethyl)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-134		(R)-6-((2-amino-1-phenylethyl)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-7-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-135		6-(((1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida 6-(((1 S,2R)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-136		6-(((1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida 6-(((1 S,2R)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-137		6-(((1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida 6-(((1S,2R)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-138		2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoronicotinamida 2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil)amino)-6-(((1 S,2R) 2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-139		6-(((1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida 6-(((1S,2R)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida

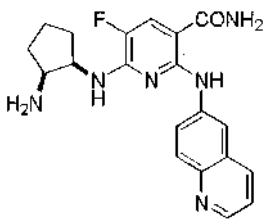
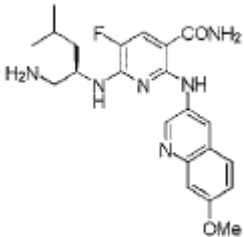
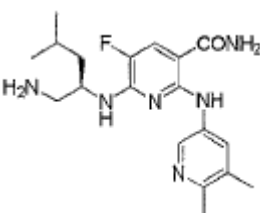
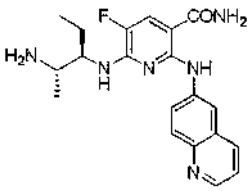
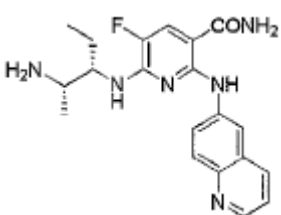
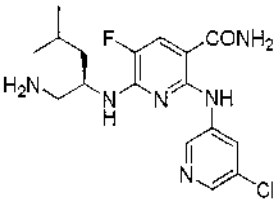
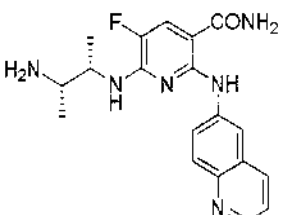
Ejemplo 6-140		6-(((1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida 6-(((1 S,2R) 2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 6-141		6-(((1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-7-ilamino) nicotinamida 6-(((1 S,2R) 2-amino-1,2-difeniletil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-7-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-142		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-143		(R)-2-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piridin-4-il) amino)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-144		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-145		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-2-((2-etoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-146		2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-4-il) amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-147		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-2-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-148		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((2-metilquinoxalin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-149		6-(((3S)-4-aminopentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-150		6-(((4S)-4-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-151		6-(((5S)-5-amino-2-metilheptan-4-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-152		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(1 H-1,2,3-triazol-1-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-153		(R)-2-((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) piridin-4-il) amino)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-154		(R)-2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-4-il) amino)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-155		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(furan-3-il) piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-156		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-157		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-158		6-(((2S)-2-amino-4-metilpentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-159		6-(((2S)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-160		(R)-6-((1-amino-3-metilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida

Ejemplo 6-161		(R)-6-((1-aminopentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-162		(R)-6-((1-amino-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-163		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((2-cloropiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-164		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-(fenilamino) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-165		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-morfolinipiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-166		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluorofenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-167		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-168		2-((5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il)amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-169		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-propoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-170		(R)-2-((5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-171		6-((1-(aminometil)ciclopropil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-172		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-173		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-174		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-175		6-((cis-2-aminociclopentil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-176		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-177		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-178		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-179		6-(((2S,3S)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-180		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-2-((5-cloropiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-181		6-(((2S,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida

Ejemplo 6-182		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(((quinolin-7-il) amino) nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-(((quinolin-7-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-183		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-il) amino) nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-184		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-185		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((2,3-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((2,3-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-186		(R)-6-((2-amino-1-ciclopropilet)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-187		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((2-propoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((2-propoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-188		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il)amino)-2-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il)amino)-2-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-189		2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-4-il) amino)-6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida 2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-4-il) amino)-6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-190		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-191		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((6-morfolinipiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-192		2-((5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino)-6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida 2-((5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino)-6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-193		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-194		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-195		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida

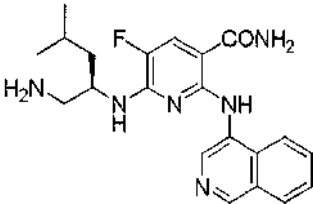
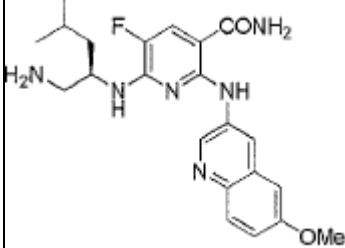
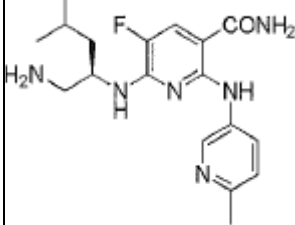
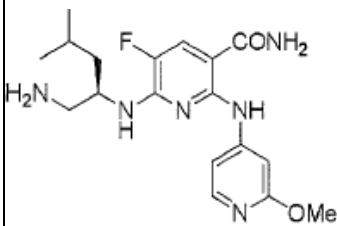
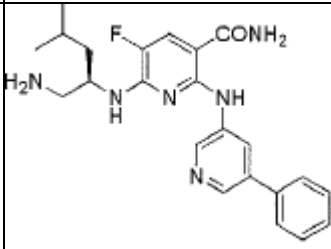
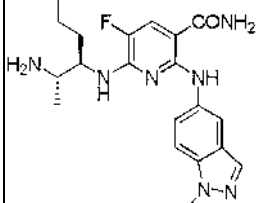
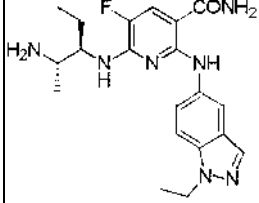
Ejemplo 6-196		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metilquinoxalin-6-il) amino) nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metilquinoxalin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-197		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-198		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-199		6-(((3R,4S)-4-aminoheptan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-200		6-(((3S,4R)-3-aminoheptan-4-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-201		6-(((4R,5S)-5-amino-2-metilheptan-4-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-202		6-(((2S,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida

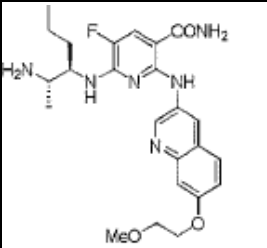
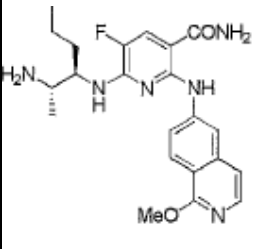
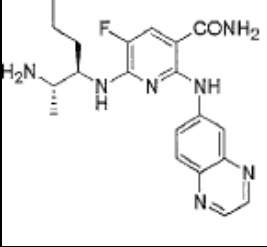
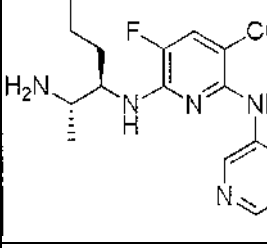
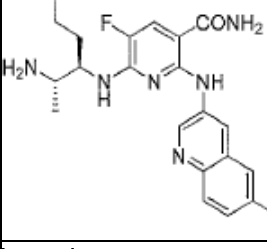
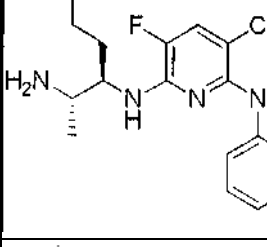
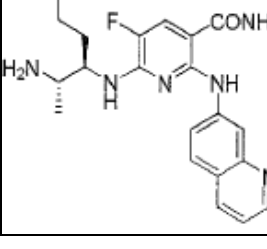
Ejemplo 6-203		(S)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-204		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-205		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-206		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-207		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-208		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-209		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida

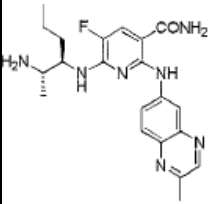
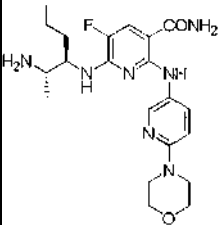
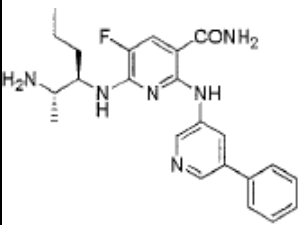
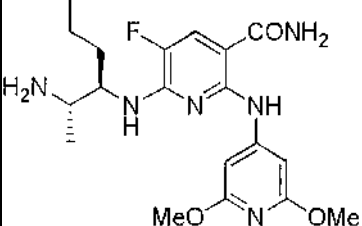
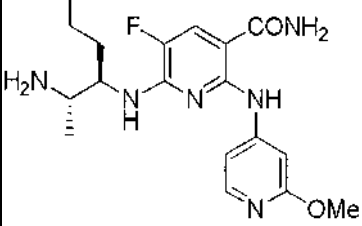
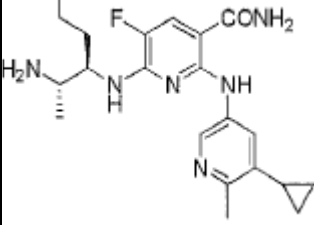
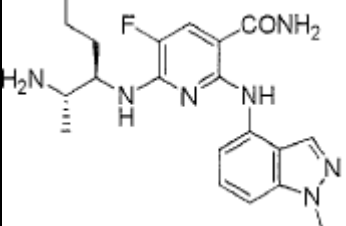
Ejemplo 6-210		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-211		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-212		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinoxalin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-213		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((2-etoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((2-etoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-214		(R)-6-((1-amino-3-ciclopropilpropan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-215		(R)-6-((1-amino-3-ciclopropilpropan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-216		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-2-((5-cloropiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

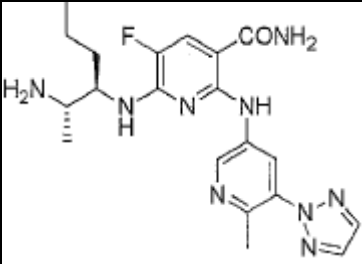
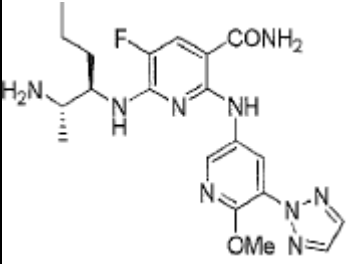
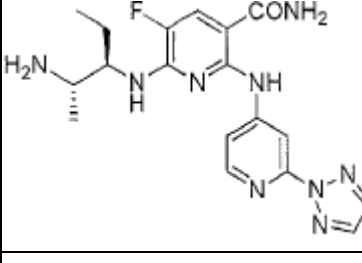
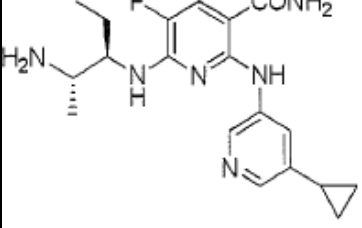
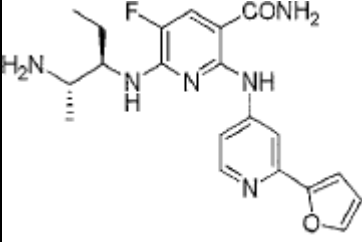
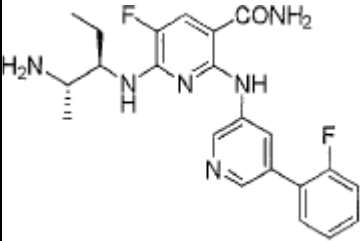
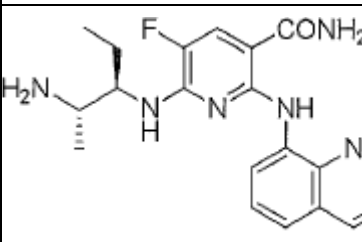
Ejemplo 6-217		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-218		2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il) amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-219		2-((5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino)-6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-220		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-furan-2-il) piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-221		2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-4-il) amino)-6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-222		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluorofenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-223		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-224		6-(((2R,3R)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-225		6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-226		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-227		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-228		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-7-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-229		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-230		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-8-il) amino) nicotinamida

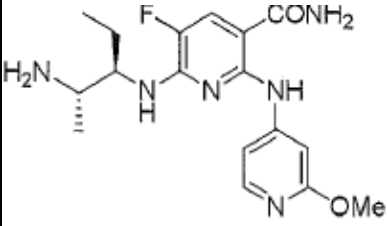
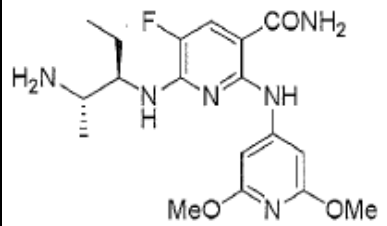
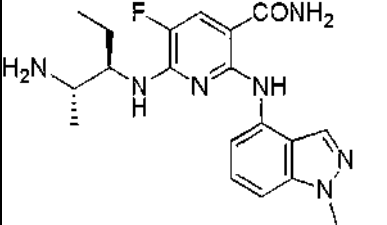
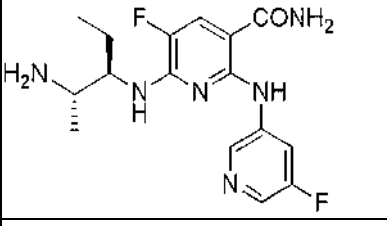
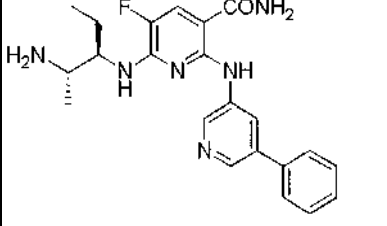
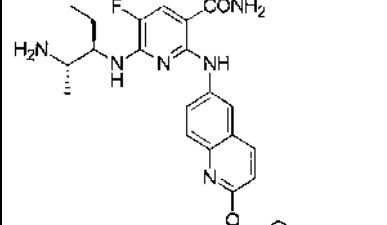
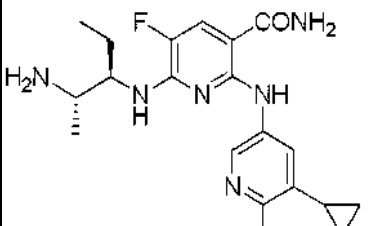
Ejemplo 6-231		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((isoquinolin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-232		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-233		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-234		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-235		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-236		6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-237		6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

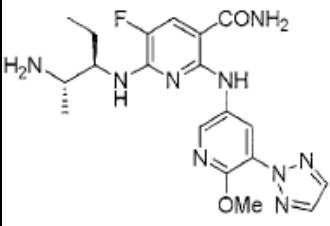
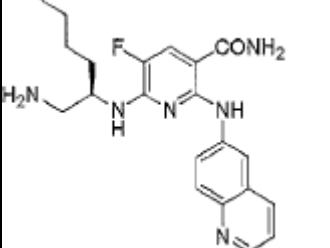
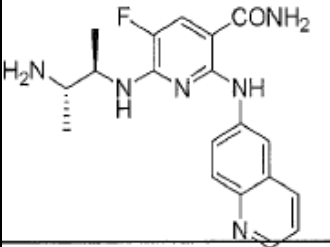
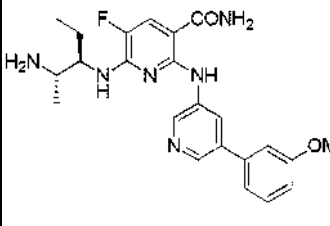
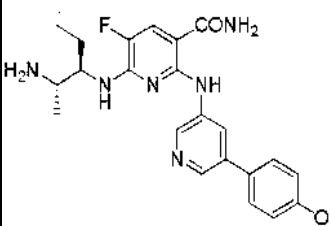
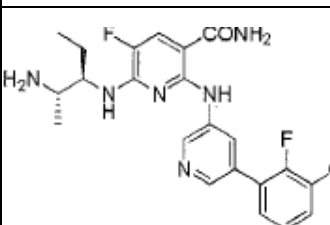
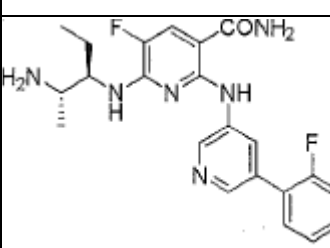
Ejemplo 6-238		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl) amino)-5-fluoro-2-((7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-239		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl) amino)-5-fluoro-2-((1-metoxilisoquinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-240		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl)amino)-5-fluoro-2-((quinoxalin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-241		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl)amino)-5-fluoro-2-((isoquinolin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-242		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl) amino)-5-fluoro-2-((6-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-243		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-8-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-244		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethyl) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-7-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-245		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metilquinoxalin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-246		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((6-morfolinipiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-247		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-248		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-il) amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-249		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-250		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-il) amino)-2-((5-ciclopropil-6-metilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-251		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il) amino) nicotinamida

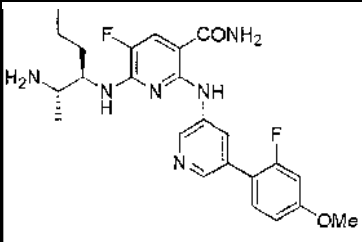
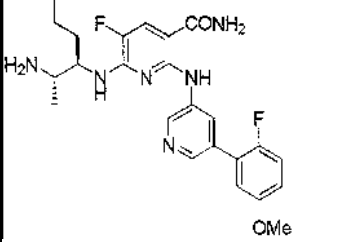
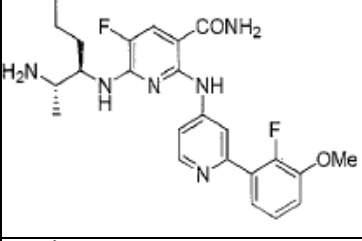
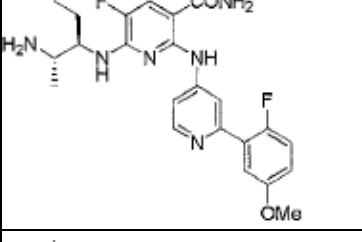
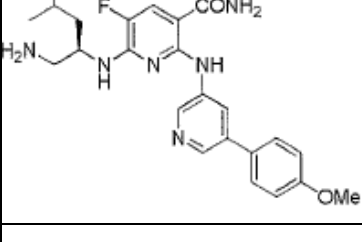
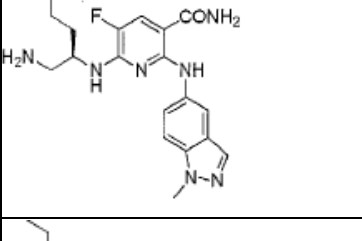
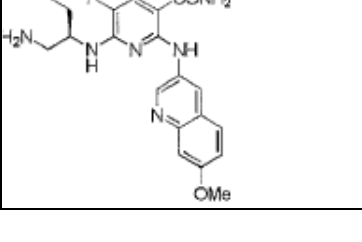
Ejemplo 6-252		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-253		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-254		2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-4-il) amino)-6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-255		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-256		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(furan-2-il) piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-257		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluorofenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-258		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-8-il)amino) nicotinamida

Ejemplo 6-259		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-260		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((quinoxalin-6-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-261		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-7-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-262		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((isoquinolin-4-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-263		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metoxilisoquinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-264		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-265		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((6-morfolinpiridin-3-il) amino) nicotinamida

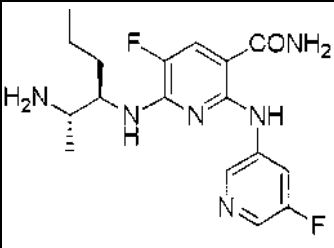
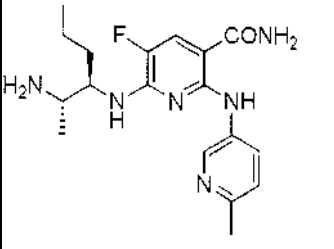
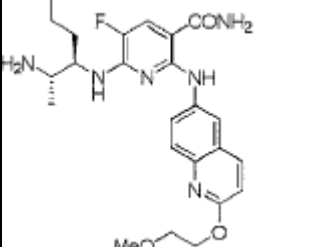
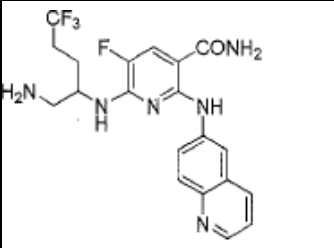
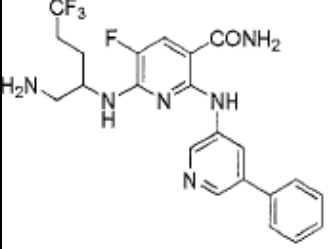
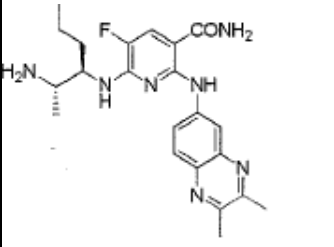
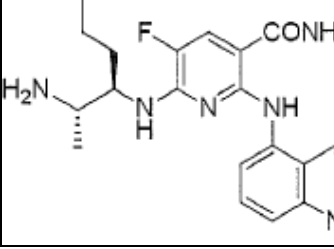
Ejemplo 6-266		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-267		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-268		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-269		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-fluoropiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-270		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-271		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-272		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((5-ciclopropil-6-metilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

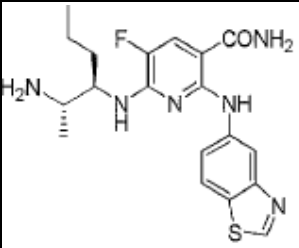
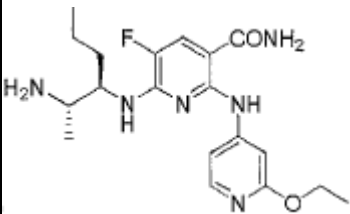
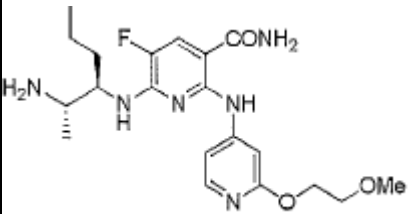
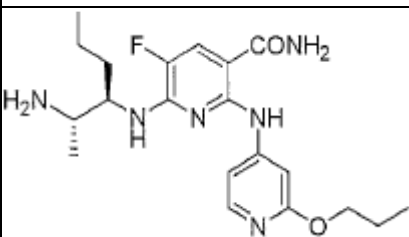
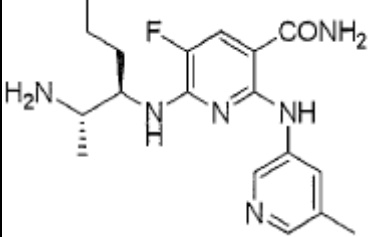
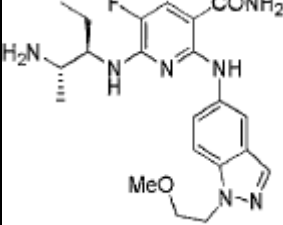
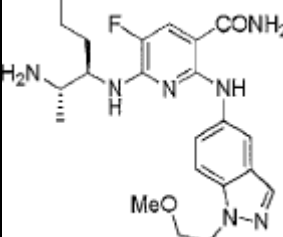
Ejemplo 6-273		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-274		(R)-6-((1-aminohexan-2-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-275		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-276		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(3-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-277		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-278		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-279		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-280		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-281		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-282		(R)-6-((1-amino-3-ciclopilpropan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-283		(R)-6-((1-amino-3-ciclopilpropan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-284		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(3-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-285		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-286		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida

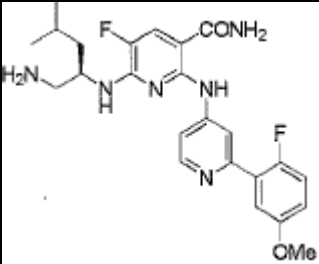
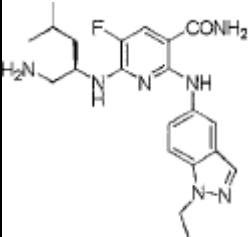
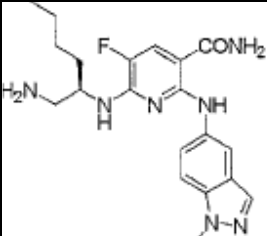
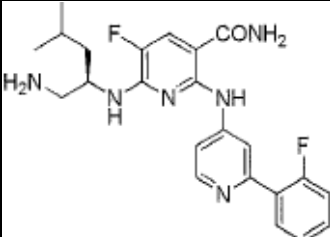
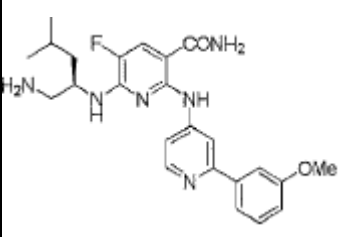
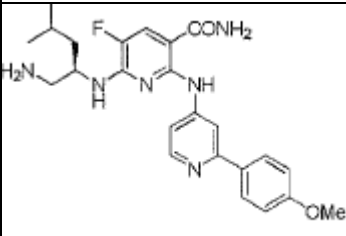
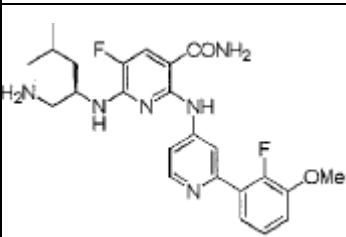
Ejemplo 6-287		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-288		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-289		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-290		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-291		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(4-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-292		(R)-6-((1-aminohexan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-293		(R)-6-((1-aminohexan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-294		(R)-2-((5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino)-6-((1-aminohehexan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-295		(R)-6-((1-aminohehexan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-296		6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il) amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-297		6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il) amino)-2-((5-cloropiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-298		2-((5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il) amino)-6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-299		2-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piridin-4-il) amino)-6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-300		2-((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) piridin-4-il) amino)-6-(((2S,3R)-2-aminohehexan-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-301		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoropiridin-3-yl) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-302		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((6-metilpiridin-3-yl)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-303		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-yl)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)quinolin-6-yl) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-304		6-((1-amino-5,5,5-trifluoropentan-2-yl) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-yl) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-305		6-((1-amino-5,5,5-trifluoropentan-2-yl) amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-yl) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-306		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-yl) amino)-2-((2,3-dimetilquinoxalin-6-yl) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-307		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-yl) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino) nicotinamida

Ejemplo 6-308		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-2-(benzo[d]thiazol-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-309		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-2-(2-etoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-310		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metoxietoxi)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-311		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-propoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-312		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-313		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-314		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-315		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-316		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluorofenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-317		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(3-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-318		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-319		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-320		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-3-il) amino) nicotinamida

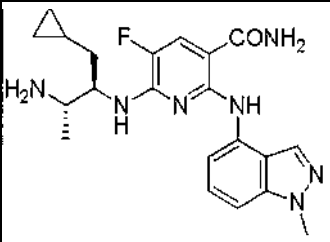
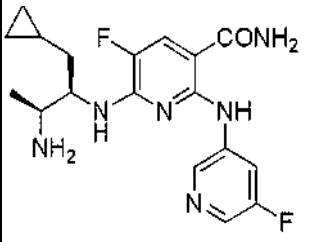
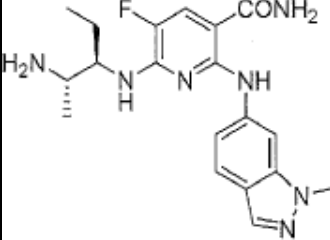
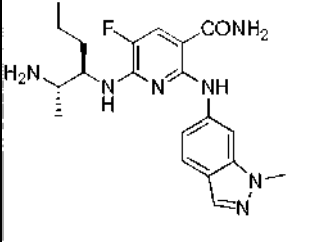
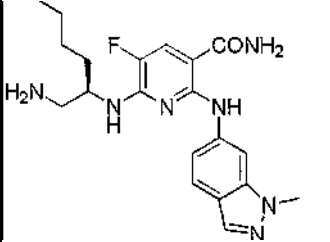
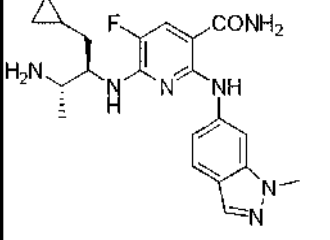
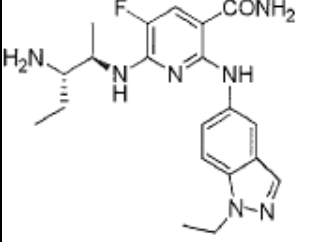
Ejemplo 6-321		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-322		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-323		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-324		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluorofenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-325		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-326		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(4-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-327		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida

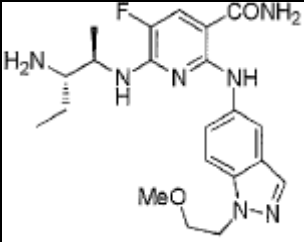
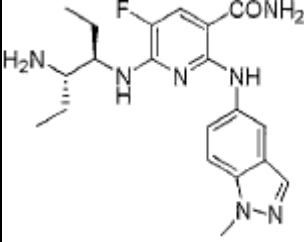
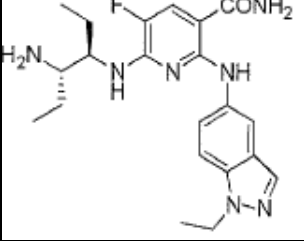
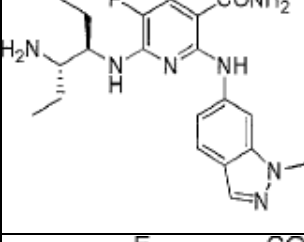
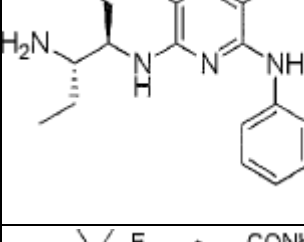
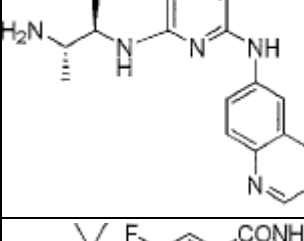
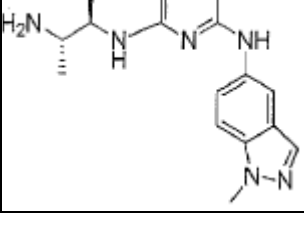
Ejemplo 6-328		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-329		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluorofenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-330		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-331		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(4-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-332		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-333		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluorofenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-334		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida

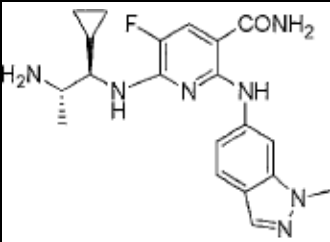
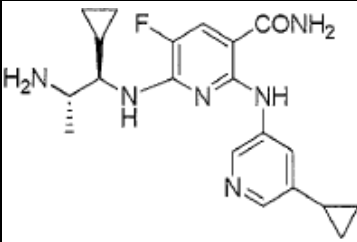
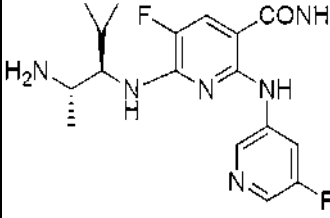
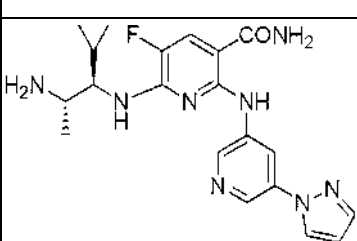
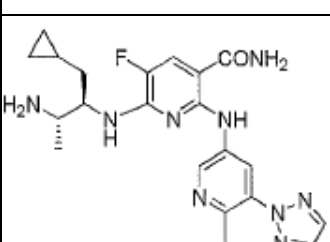
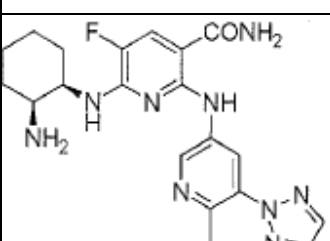
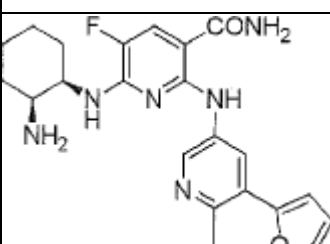
Ejemplo 6-335		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-yl) amino)-5-fluoro-2-((2-(4-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-336		6-(((2S,3R)-2-amino-3-ethylhexan-3-yl) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-337		(R)-6-((2-amino-1-ciclopropiletil) amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-338		(R)-6-((1-amino-2-hexil) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-339		(R)-6-((1-amino-2-hexil) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-340		(R)-6-((1-amino-2-hexil) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-341		(R)-6-((1-amino-2-hexil) amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-342		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-343		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-344		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-345		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-346		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((7-metoxiquinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-347		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinoxalin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-348		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-349		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-350		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-351		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-fenilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-352		2-((5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino)-6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-353		2-((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) piridin-4-il) amino)-6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-354		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((isoquinolin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-355		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida

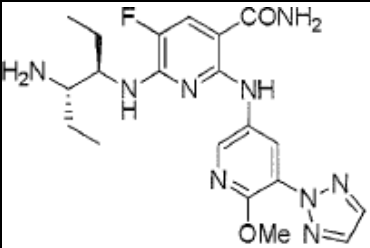
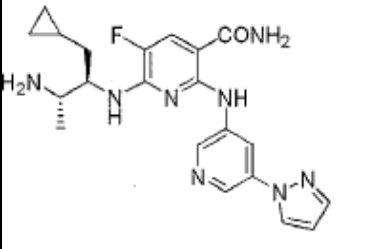
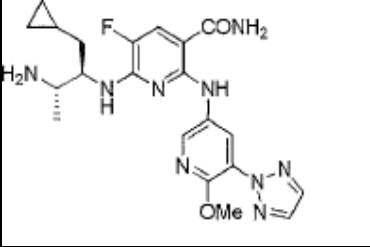
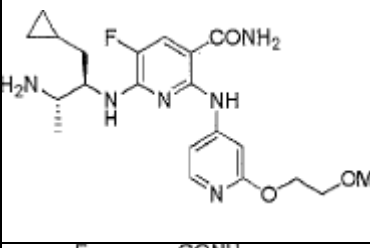
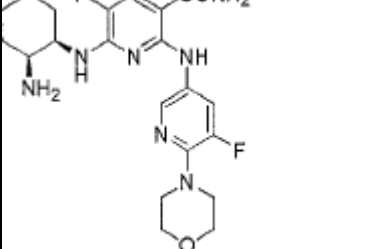
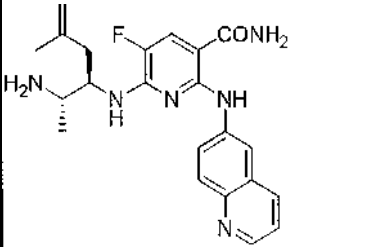
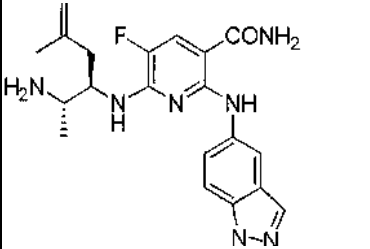
Ejemplo 6-356		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-357		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((5-fluoropiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-358		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-359		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-360		(R)-6-((1-aminohexan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-361		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-362		6-(((2R,3S)-3-aminopentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-363		6-(((2R,3S)-3-amiripentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-364		6-(((3R,4S)-4-aminohehexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-365		6-(((3R,4S)-4-aminohehexan-3-il) amino)-2-((1- etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-366		6-(((3R,4S)-4-aminohehexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-367		6-(((3R,4S)-4-aminohehexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-368		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-369		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-370		6-(C(1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-371		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-372		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoropiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-373		2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il) amino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-374		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-375		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-376		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(furan-2-il)-6-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-377		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-378		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-379		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il) amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-380		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-381		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-382		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((5-fluoropiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-383		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino)nicotinamida

Ejemplo 6-384		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-385		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-386		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-387		6-(((2S,3R)-2-aminoheptano-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-388		6-(((2S,3R)-2-aminoheptano-3-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-389		6-(((2S,3R)-2-aminoheptano-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-390		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-391		6-(((3R,4S)-4-aminohexan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-392		2-((5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino)- 6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-393		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-394		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-395		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinipiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-396		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhex-5-en-3-il) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida
Ejemplo 6-397		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhex-5-en-3-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

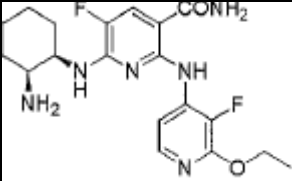
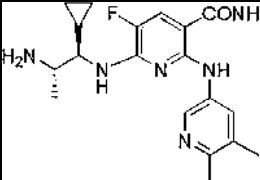
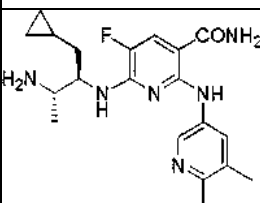
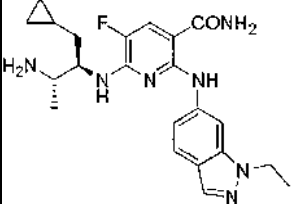
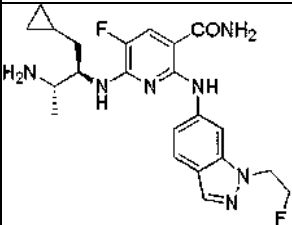
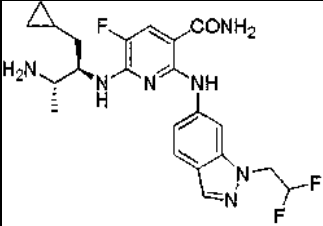
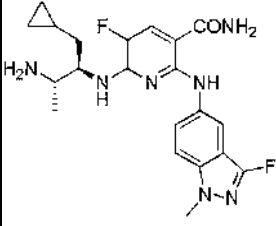
Ejemplo 6-398		6-(((3S,4R)-3-aminoheptan-4-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-399		6-(((3S,4R)-3-aminoheptan-4-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-400		6-(((3S,4R)-3-aminoheptan-4-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-401		6-(((3S,4R)-3-aminoheptan-4-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-402		6-(((3S,4R)-3-aminoheptan-4-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-403		6-(((3S,4R)-3-aminoheptan-4-il) amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-404		6-(((3S,4R)-3-aminoheptan-4-il)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-405		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-406		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-407		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-408		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-409		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-410		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-411		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-412		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((5-ciclopropilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-413		6-(((3S,4R)-3-aminoheptan-4-il) amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-414		(R)-6-((1-aminoheptan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-415		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-416		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-417		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-418		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-419		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-420		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-421		(R)-6-((1-aminohexan-2-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-422		(R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-423		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-424		6-(((2S,3R)-2-aminohexan-3-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-425		6-(((2S,3R)-2-aminoheptan-3-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-426		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-(((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-427		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-6-oxo-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)- 1,6-dihidropiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-428		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-6-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)- 1,6-dihidropiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-429		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-430		6-(((1R,2S)-2-amino-1- ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-431		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-432		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida

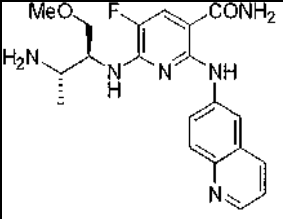
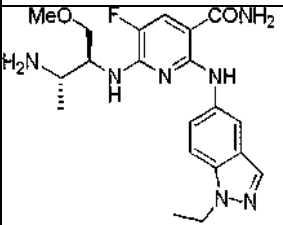
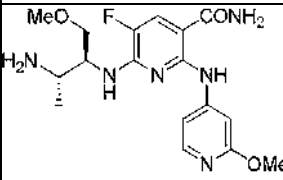
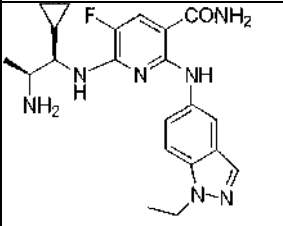
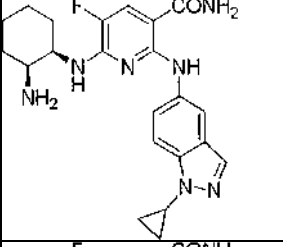
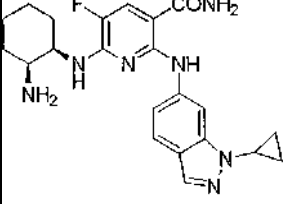
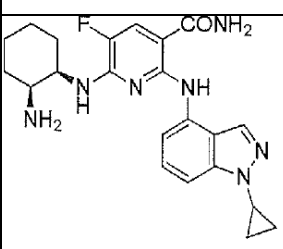
Ejemplo 6-433		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((2-etoxi-3-fluoropiridin-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-434		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-435		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-436		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-437		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-438		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-439		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-440		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-441		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-etil-3-fluoro-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-442		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-443		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-etil-3-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-444		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-445		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-446		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-447		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-448		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5,6-di(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-449		2-((6-(1H-pirazol-1-il)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-450		2-((6-(1H-pirazol-1-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piridin-3-il) amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-451		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-etil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-452		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1,3-dietil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-453		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-etil-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-454		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-etil-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-455		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-456		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-propil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-457		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-3-propil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-458		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-propil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-459		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-3-propil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-460		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-propil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

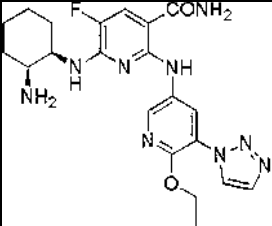
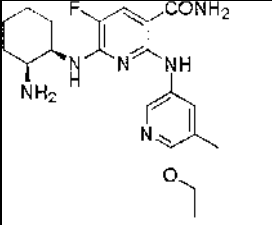
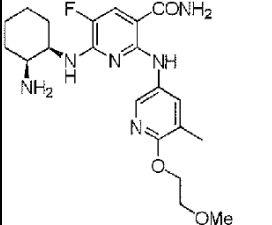
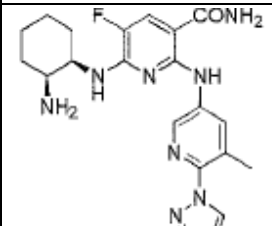
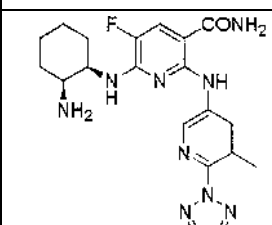
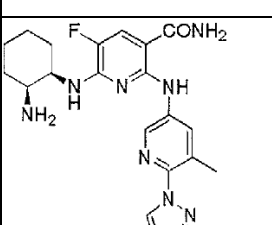
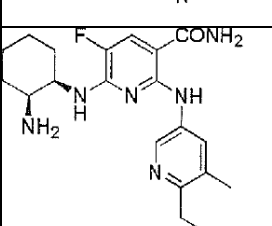
Ejemplo 6-461		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-isopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-462		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-3-isopropil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-463		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-isopropil-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-464		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-propil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-465		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-etil-3-isopropil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-466		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-cloro-6-morfolinpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-467		2-(((6-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano-6-il) piridin-3-il) amino)-6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida

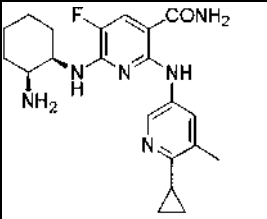
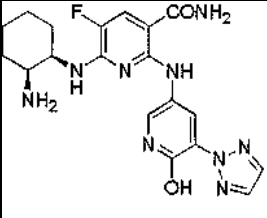
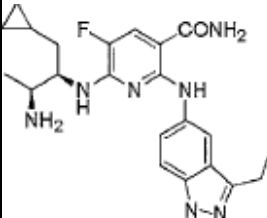
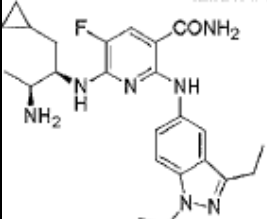
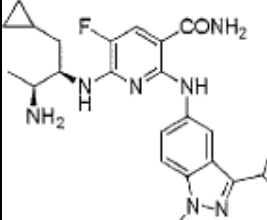
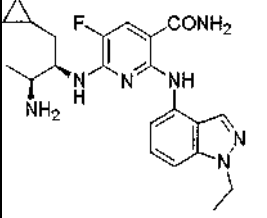
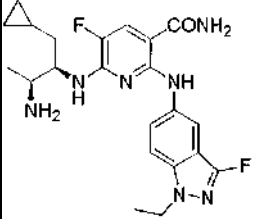
Ejemplo 6-468		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida
Ejemplo 6-469		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-470		6-(((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-471		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-472		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-ciclopropil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-473		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-ciclopropil-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-474		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-ciclopropil-1H-indazol-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-475		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-ciclopropil-3-fluoro-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-476		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-ciclopropil-3-fluoro-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-477		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-ciclopropil-3-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-478		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-ciclopropil-3-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-479		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-ciclopropil-3-propil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-480		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-ciclopropil-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-481		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-ciclopropil-3-fluoro-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-482		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-ciclopropil-3-propil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-483		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-484		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-485		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-486		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-etil-3-metil-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-487		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-488		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-indazol-6-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-489		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-490		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-491		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-492		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-493		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-494		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-495		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-etoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-496		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-etoxi-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-497		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-etoxi-5-metilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-498		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-499		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-metil-6-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-500		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-501		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-metil-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-502		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-etil-5-metilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-503		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-ciclopropil-5-metilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-504		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-hidroxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-505		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((3-etil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-506		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1,3-dietil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-507		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((3-isopropil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-508		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-509		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-etil-3-fluoro-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

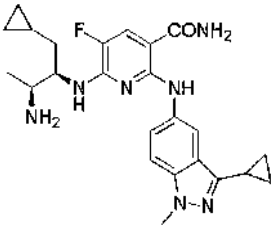
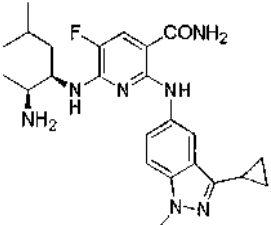
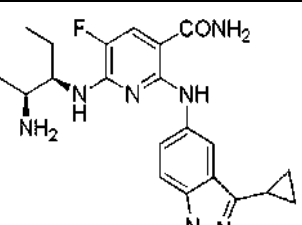
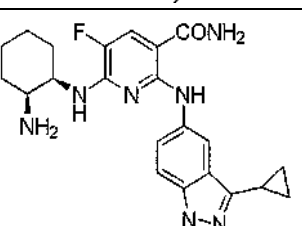
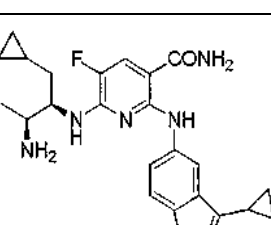
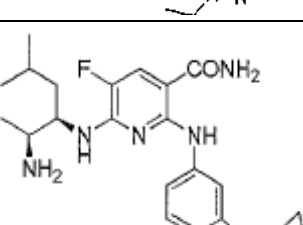
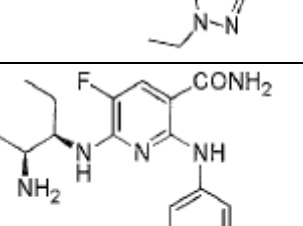
Ejemplo 6-510		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-511		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-512		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((1-etil-3-fluoro-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-513		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-514		2-([1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-6-ilamino)-6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-515		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-morfolinipiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-516		6-(((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-517		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-metoxietoxi)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-518		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-metoxietoxi)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-519		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-520		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-521		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((1-etil-3-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-522		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-523		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-524		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-525		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((1-etil-3-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-526		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-527		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-morfolin-5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-528		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-ciclopropil-6-morfolinpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-529		4-amino-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-metoxipiridin-4-il) amino) piridin-2-il) amino) piperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-bencilo y (3S,4R)-bencil-4-amino-3-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-metoxipiridin-4-il) amino) piridin-2-il) amino) piperidin-1-carboxilato (=1:1)
Ejemplo 6-530		3-amino-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-metoxipiridin-4-il) amino) piridin-2-il) amino)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-bencilo y 3-amino-4-((5-carbamoyl-3-fluoro-6-((2-metoxipiridin-4-il) amino) piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-bencilo (=1:1)

Ejemplo 6-531		6-(((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino)nicotinamida
Ejemplo 6-532		6-(((3S,4S)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-il) amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-533		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-morfolin-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-534		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-morfolin-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-535		2-((6-(1H-imidazol-1-il) piridin-3-il) amino)- 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-536		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-metil-1H-imidazol-1-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-537		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-3-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-538		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((3-etil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-539		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((3-etil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-540		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((1,3-dietil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-541		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-2-((1,3-dietil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-542		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((3-isopropil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-543		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il)amino)-5-fluoro-2-((3-isopropil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-544		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-545		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-546		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-547		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-548		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-2-((3-ciclopropil-1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-549		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((3-ciclopropil-1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-550		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((3-ciclopropil-1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-551		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((3-ciclopropil-1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

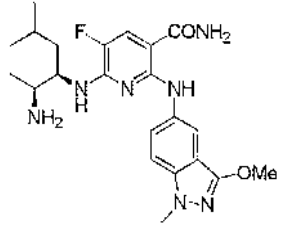
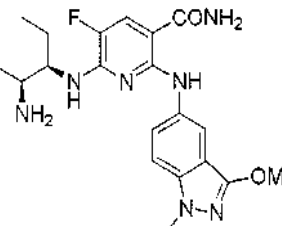
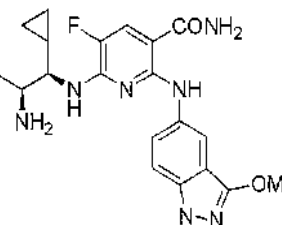
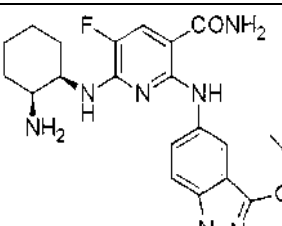
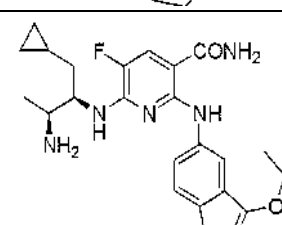
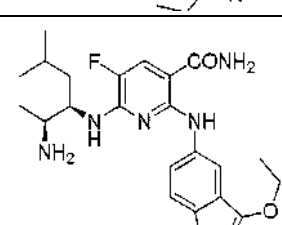
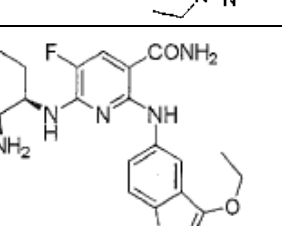
Ejemplo 6-552		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-553		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-ciclopropil-5-fluoropiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-554		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-etil-5-fluoropiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-555		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-556		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-557		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-2-((2,6-dimetoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-558		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-559		6-(((1R,2S)-2-amino-1-(4-fluorofenil)propil)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-560		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-morfolin-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-561		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-morfolin-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-562		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-morfolin-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-563		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-morfolin-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-564		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metoxi-5-morfolinipiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-565		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-etoxi-5-morfolinipiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-566		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-(2-metoxietoxi)-5-morfolinipiridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-567		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-cloro-6-metilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-568		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-cloro-6-etilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-569		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-570		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-cloro-6-etoxipiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-571		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-572		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-573		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-ciclopropil-6-etoxipiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-574		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-ciclopropil-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-575		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((6-(2-metoxietoxi)-5-(1H-pirazol-1-il) piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-576		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-1H- indazol-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-577		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-578		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((3-etil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-579		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1,3-dietil-1H- indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-580		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-((3-isopropil-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-581		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-582		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-583		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-etil-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-584		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-585		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-586		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 6-587		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-588		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-589		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil) amino)-5-fluoro-2-((3-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-590		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil) amino)-2-((3-etoxi-1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-591		6-(((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il) amino)-2-((3-etoxi-1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-592		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-2-((3-etoxi-1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-593		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-2-((3-etoxi-1-etil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 6-594		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-595		6-(((2S,3R)-2-amino-5-metilhexan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-596		6-(((2S,3R)-2-aminopentan-3-il) amino)-5-fluoro-2-((1-metil-3-(1H-pirazol-1-il)-1H-indazol-5-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 6-597		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 6-598		6-(((1R,2S)-2-amino-1-ciclobutilpropil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il) amino) nicotinamida

[Tabla 3-2]

Tabla 3-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 6-1 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-(piridin-4-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 400 MHz) δ: 13,04 (s, 1H), 8,59 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 8,23 (s a, 3H), 8,16 (s a, 1H), 8,12-8,02 (m, 3H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,70 (s a, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,13-3,04 (m, 2H).	291 (M+H), 289 (M-H)

Ejemplo 6-2 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-(3-metilfenilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,72 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,18 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,73 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,22 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,32 (s, 3H).	304 (M+H)
Ejemplo 6-3 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-(piridin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 9,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,59 (ddd, 1H, J = 1,2; 2,7; 8,7 Hz), 8,40-8,37 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H, J = 5,3, 8,7 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,88 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,48-3,21 (2H, superpuesto con pico de CH ₃ OH).	291 (M+H)
Ejemplo 6-4 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-2-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 9,96 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 9,03 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,23-8,15 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 6,1 Hz).	341 (M+H)
Ejemplo 6-5 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-(4-metilfenilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,71 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,70 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,30 (s, 3H).	304 (M+H)
Ejemplo 6-6	6-((2-aminoetil)amino)-2-(3-clorofenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 3,79 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,33 (t, 2H, J = 5,2 Hz).	324 (M+H)
Ejemplo 6-7	6-((2-aminoetil) amino)-2-((3, 5 -diclorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,77 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,68-7,67 (m, 2H), 6,98-6,97 (m, 1H), 3,79 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,33 (t, 2H, J = 5,2 Hz).	358 (M+H)
Ejemplo 6-8 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((3-trifluorometil)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,32 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,80 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 5,7 Hz).	358 (M+H)

Ejemplo 6-9 sal HCl	6-((2-aminoetil) amino)-2-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,27 (s, 2H), 7,82 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,46 (s, 1H), 3,82 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 5,7 Hz).	426 (M+H)
Ejemplo 6-10 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,51 (s, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 1,8, 9,0 Hz), 3,93 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 5,7 Hz).	330 (M+H)
Ejemplo 6-11 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-2-((3,4-diclorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,15 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 3,78 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 6,0 Hz).	358 (M+H)
Ejemplo 6-12 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((1,3-tiazol-2-il)amino)nicotinamida		297 (M+H)
Ejemplo 6-13 sal HCl	6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)nicotinamida		345 (M+H)
Ejemplo 6-14 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,02 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,50-7,44 (m, 2H), 3,72 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,23 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,67 (s, 6H).	319 (M+H)
Ejemplo 6-15 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-2-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,06 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,22 (s, 1H), 3,94 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,67 (s, 6H).	320 (M+H)
Ejemplo 6-16 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((5-metil-1,3-tiazol-2-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,00 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 3,99 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,47 (d, 3H, J = 1,3 Hz).	311 (M+H), 309 (M-H)

Ejemplo 6-17 sal HCl	6-((2-aminoetil) amino)-2-((2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,82 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,38-3,15 (2H, superpuesto con pico de CH ₃ OH), 1,48 (s, 6H).	390 (M+H), 388 (M-H)
Ejemplo 6-18	6-(etilamino)-5-fluoro-2-((1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,46 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 9,2 Hz), 3,65 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	313 (M-H)
Ejemplo 6-19	6-(etilamino)-5-fluoro-2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 11,2 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,48 (s, 1H, J = 8,7 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,23-7,19 (m, 2H), 5,41 (s a, 2H), 5,01 (s a, 1H), 3,60 (dc, 2H, J = 5,4, 9,6 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 5,4 Hz).	343 (M+H)
Ejemplo 6-20	6-(etilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,96 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,89 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,61-7,49 (m, 2H), 3,63 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	326 (M+H)
Ejemplo 6-21 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,82 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,00-7,85 (m, 6H), 7,45-7,35 (m, 3H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,20-3,08 (2H, m), 2,80 (s, 3H).	361 (M+H)
Ejemplo 6-22 sal HCl	6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,31 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 2,0, 8,8 Hz), 3,79 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,25 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,64 (s, 3H).	345 (M+H)
Ejemplo 6-23 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,12 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 2,0, 8,4 Hz), 3,79 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,25 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,64 (s, 3H).	345 (M+H)

Ejemplo 6-24 sal HCl	2-((3-acetilaminofenil)amino)-6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,56 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 3,91 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,15 (s, 3H).	347 (M+H)
Ejemplo 6-25 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((3-(metilsulfonyl)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,07-9,05 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 3,89 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,15 (s, 3H).	368 (M+H)
Ejemplo 6-26 sal HCl	6-((2-aminoetil) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,30 (s, 1H), 8,99-8,98 (m, 1H), 8,94 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,21-8,08 (m, 4H), 8,02 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H, J = 5,1, 8,4 Hz), 7,55-7,35 (m, 2H), 3,79 (c, 2H, J = 5,4 Hz), 3,21 (c, 2H, J = 6,0 Hz).	341 (M+H)
Ejemplo 6-27 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-7,88 (a, 5H), 7,63 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, J = 1,8, 8,7 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H).	344 (M+H)
Ejemplo 6-28 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((2-metil-2H-indazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,83 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 4H), 7,64 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H, J = 1,8, 9,0 Hz), 4,13 (s, 3H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 2H).	344 (M+H)
Ejemplo 6-29 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-2-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,01 (dd, 1H, J = 2,7, 6,9 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H).	342 (M+H)
Ejemplo 6-30 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-2-((bifenil-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,96 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,48-7,31 (m, 4H), 7,256-7,22, (m, 1H), 3,73-3,72 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H).	366 (M+H)

Ejemplo 6-31 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-2-((3-cianofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,38-8,36 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,44 (t, 1H, 8,1 Hz), 7,30-7,28 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H).	315 (M+H)
Ejemplo 6-32 sal HCl	2-((3-aminocarbonilfenil)amino)-6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,99-8,98 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 3,90 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,23 (t, 2H, J = 6,9 Hz).	333 (M+H)
Ejemplo 6-33 sal HCl	2-((3-acetilfenil)amino)-6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,85-8,40 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 3,90 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,63 (s, 3H).	332 (M+H)
Ejemplo 6-34 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,79 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 2,0, 9,3 Hz), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 1,95-1,56 (m, 8H).	402 (M+H)
Ejemplo 6-35 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((benzo[d]tiazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,19 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 2,1, 8,9 Hz), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 1,86-1,62 (m, 8H).	401 (M+H), 399 (M-H)
Ejemplo 6-36 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((3-(metilaminocarbonil)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,97-8,95 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 3,90 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,25 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,94 (s, 3H).	347 (M+H)
Ejemplo 6-37 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-(1-naftilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,46 (dd, 1H, J = 2; 7; 6,0 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,02-7,89 (m, 6H), 7,61-7,49 (m, 4H), 7,42-7,32 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H).	340 (M+H)
Ejemplo 6-38 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,72 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 2H), 5,95-5,90 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 8H).	388 (M+H)

Ejemplo 6-39 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2, 3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,72 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,39 (s a, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 1,9, 8,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,38-4,25 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,00-2,71 (m, 4H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,92-1,50 (m, 8H).	384 (M+H)
Ejemplo 6-40 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 1,7, 9,0 Hz), 4,68-4,54 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,96-3,84 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 8H).	398 (M+H), 396 (M-H)
Ejemplo 6-41 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(bifenil-3-ilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,13-8,07 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,70-7,20 (m, 8H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 1,88-1,11 (m, 8H).	420 (M+H), 418 (M-H)
Ejemplo 6-42	2-((benzo[d]tiazol-6-il)amino)-6-(etilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,9 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 3,46 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	361 (M+H)
Ejemplo 6-43	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metilbenzo[d]oxazol -6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 2,0, 8,6 Hz), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,87-1,44 (m, 8H).	399 (M+H), 397 (M-H)
Ejemplo 6-44 sal TFA	6-(2-aminoetilamino)-2-((benzo [d]tiazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,07 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 2,1, 8,9 Hz), 3,79 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,25 (t, 2H, J = 5,7 Hz).	347 (M+H), 345 (M-H)
Ejemplo 6-45 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,73 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,50-4,20 (m, 3H), 3,93-3,50 (m, 5H), 3,39-3,15 (2H, superpuesto con pico de CH ₃ OH), 2,30-2,00 (m, 4H), 2,00-1,45 (m, 8H).	455 (M-H)

Ejemplo 6-46 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,10 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 4,46-4,30 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,94-1,50 (m, 8H).	399 (M+H), 397 (M-H)
Ejemplo 6-47 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,76 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,27 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H, J = 2,2, 8,0 Hz), 4,43-4,30 (m, 3H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,25-1,97 (m, 4H), 1,95-1,40 (m, 8H).	457 (M+H), 455 (M-H)
Ejemplo 6-48 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((3-(hidroximetil)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,63 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,21 (t, 2H, J = 6,3 Hz).	319 (M+H)
Ejemplo 6-49 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,09 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,02-7,92 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,95-1,38 (m, 8H)	359 (M+H), 357 (M-H)
Ejemplo 6-50 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,77 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,35-4,23 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,65-3,54 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,92-1,42 (m, 8H).	413 (M+H), 411 (M-H)
Ejemplo 6-51 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2, 3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,71 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,77-6,74 (m, 2H), 4,32-4,14 (m, 5H), 3,94-3,85 (m, 1H), 1,88-1,52 (m, 8H).	402 (M+H)
Ejemplo 6-52 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,86 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 7,96 (s, 2H), 7,79 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,42 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,22-7,13 (m, 1H), 4,77-4,61 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 1H), 2,00-1,42 (m, 8H).	411 (M+H)

Ejemplo 6-53 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-fluoro-2-((6-metoxiquinolin-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,49 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 9,00 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,6, 9,3 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 4,67-4,50 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83-3,69 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 8H).	425 (M+H), 423 (M-H)
Ejemplo 6-54 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,41 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 9,19 (dd, 1H, J = 1,4, 5,4 Hz), 8,82 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,17 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 5,4, 8,7 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,46-4,35 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 8H),	395 (M+H), 393 (M-H)
Ejemplo 6-55 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinoxalin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,87 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,79-8,78 (m, 2H), 8,05 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,85-7,82 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 2,20-1,60 (m, 8H).	396 (M+H)
Ejemplo 6-56 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((benzo[d]tiazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,36 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,05-7,92 (m, 1H), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 1H), 4,63-4,38 (m, 1H), 4,40-3,79 (m, 1H), 1,87-1,61 (m, 8H).	401 (M+H), 399 (M-H)
Ejemplo 6-57 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-(isoquinolin-4-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 9,71 (s, 1H), 9,43-9,35 (m, 1H), 8,50-8,35 (m, 2H), 8,28-8,18 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 8,07-7,95 (m, 4H), 7,73-7,57 (m, 2H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H)	341 (M+H), 339 (M-H)
Ejemplo 6-58 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,79 (s, 1H), 9,14-9,09 (m, 1H), 8,93-8,85 (m, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 8,00-7,83 (m, 6H), 7,53-7,43 (m, 2H), 3,78-3,61 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 2H)	341 (M+H), 339 (M-H)

Ejemplo 6-59	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indol-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,08 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 0,6, 3,2 Hz), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,42-3,33 (m, 1H), 1,85-1,42 (m, 8H).	397 (M+H), 395 (M-H)
Ejemplo 6-60 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,03-7,98 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 1,9, 9,0 Hz), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,81-3,70 (m, 1H), 1,91-1,46 (m, 8H).	398 (M+H), 396 (M-H)
Ejemplo 6-61 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-benzo[d] imidazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,25 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 1,7, 9,0 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,66-4,50 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 1H), 1,92-1,45 (m, 8H),	398 (M+H), 396 (M-H)
Ejemplo 6-62	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinazolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,10 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,88-7,75 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, 6,9 Hz), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 1,87-1,30 (m, 8H).	396 (M+H)
Ejemplo 6-63 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinazolin-7-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,60 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,13-8,00 (m, 6H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 2,12-1,46 (m, 8H).	396 (M+H)
Ejemplo 6-64 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-8-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 9,16-9,08 (m, 1H), 8,24-8,08 (m, 3H). 7,98 (dd, 1H, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,40-3,26 (2H, superpuesto con pico de CH ₃ OH), 3,13-2,96 (m, 1H), 1,68-1,39 (m, 8H).	395 (M+H)

Ejemplo 6-65 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,28 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,88-7,73 (m, 3H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,92-3,77 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 8H).	398 (M+H)
Ejemplo 6-66 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-7-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 1,0, 8,0 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 1,0, 7,3 Hz), 7,18-7,11 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 1,70-1,28 (m, 8H).	398 (M+H), 396 (M-H)
Ejemplo 6-67 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-metoxiquinolin-5-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,29 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 9,12 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,24 (s, 3H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 1,88-1,33 (m, 8H).	425 (M+H), 423 (M-H)
Ejemplo 6-68 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,45 (dd, 1H, J = 0,8, 7,5 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = 0,8, 8,7 Hz), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 2,12-1,54 (m, 8H).	402 (M+H), 400 (M-H)
Ejemplo 6-69	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indol-5-il)amino)nicotinamida		397 (M+H)
Ejemplo 6-70 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metilquinolin-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,10 (s, 1H), 8,83-8,73 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,15-7,90 (m, 6H), 7,81 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,49-7,38 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,00-1,38 (m, 8H)	409 (M+H)

Ejemplo 6-71 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolin-7-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,20 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 8,27-8,19 (m, 2H), 8,18-8,08 (m, 3H), 8,03 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,54-4,46 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 2,02-1,38 (m, 8H).	395 (M+H)
Ejemplo 6-72 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-7-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,40 (s, 1H), 9,01 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,96-8,83 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,05-7,97 (m, 4H), 7,82 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 4,73-4,62 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 1,97-1,35 (m, 8H).	395 (M+H)
Ejemplo 6-73 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinazolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,80-7,72 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 2H), 4,46-4,31 (m, 3H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,51 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,00-1,50 (m, 8H).	399 (M+H)
Ejemplo 6-74	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metil-2H-indazol-7-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,21 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,07 ¹ (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,01-6,94 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,48-3,40 (a, 1H), 1,93-1,47 (m, 8H).	398 (M+H)
Ejemplo 6-75 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,07 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 1,93-1,51 (m, 8H).	398 (M+H)
Ejemplo 6-76 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metilquinoxalin-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 12,10 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97-7,90 (m, 4H), 7,87 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,50-7,34 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,10-1,45 (m, 8H).	410 (M+H)

Ejemplo 6-77	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 10,80 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,65 (d a, 1H, J = 9,0 Hz), 5,38 (s a, 2H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,18 (c, 1H, J = 3,9 Hz), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,90-1,35 (m, 8H).	413 (M+H)
Ejemplo 6-78 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida		497 (M+H)
Ejemplo 6-79 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-6-fluoro-2-((1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida		497 (M+H)
Ejemplo 6-80 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(morfolin-4-il)etil)-2H-indazol-5-il)amino)nicotinamida		497 (M+H)
Ejemplo 6-81 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-6-fluoro-2-((2-(2-(morfolin-4-il)etil)-2H-indazol-5-il)amino)nicotinamida		497 (M+H)
Ejemplo 6-82 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida		481 (M+H)
Ejemplo 6-83 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-il)amino)nicotinamida		481 (M+H)
Ejemplo 6-84 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida		481 (M+H)
Ejemplo 6-85 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-6-il)amino)nicotinamida		481 (M+H)
Ejemplo 6-86	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 1,7, 8,7 Hz), 4,38-4,23 (m, 1H), 3,36-3,24 (2H, superpuesto con pico de CH ₃ OH), 1,86-1,47 (m, 8H).	384 (M+H), 382 (M-H)

Ejemplo 6-87 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida	RMN 1H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,08 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 1,9, 8,9 Hz), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 1,83-1,56 (m, 8H).	384 (M+H)
Ejemplo 6-88 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((4'-metilbifenil-3-il)amino)nicotinamida	RMN 1H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,70 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,89-7,82 (m, 5H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,41-7,26 (m, 5H), 7,21-7,18 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).	380 (M+H)

Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa tr (M-H)	(min)
Ejemplo 6-89	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 12,20 (s, 1H), 9,35-9,25 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 8,02-7,90 (m, 4H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,60-7,83 (m, 5H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 2H).	367	365	8,61
Ejemplo 6-90	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 12,18 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10-7,90 (m, 5H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,46 (a, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,18-6,15 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 2H).	370	368	8,17
Ejemplo 6-91	HCl				474	472	11,39
Ejemplo 6-92	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	400 MHz	δ: 9,31 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,96-8,89 (m, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,87-7,70 (m, 2H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,58-3,45 (m, 2H), 1,21 (d, 3H, J = 5,9 Hz)	355	353	ND
Ejemplo 6-93	HCl	DMSO-d ₆	400 MHz	δ: 11,64 (s, 1H), 7,97-7,70 (m, 5H), 7,43-7,17 (m, 2H), 6,79 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,13 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,73 (s, 6H), 3,68-3,49 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 1H), 1,24 (d, 3H, J = 6,6 Hz)	364	362	ND

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-94	HCl	CD3OD	400 MHz	δ: 9,39 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,85-3,60 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,39 (d, 3H, J = 6,3 Hz)	319	317	ND
Ejemplo 6-95	HCl	CD3OD	400 MHz	δ: 9,32 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,43 (dd, 1H, J = 2,3, 8,9 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 3,84-3,59 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,39 (d, 3H, J = 6,6 Hz)	319	317	ND
Ejemplo 6-96	HCl	DMSO-d6-D2O	400 MHz	δ: 8,10-7,98 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,72-3,50 (m, 3H), 1,27 (d, 3H, J = 6,1 Hz)	335	333	ND
Ejemplo 6-97	HCl	DMSO-d6	400 MHz	δ: 11,94 (s, 1H), 8,76-8,70 (m, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,04-7,77 (m, 5H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,52-7,27 (m, 4H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,67-3,47 (m, 2H), 1,13 (d, 3H, J = 6,6 Hz)	371	369	ND
Ejemplo 6-98	HCl	DMSO-d6-D2O	400 MHz	δ: 7,92 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,64 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,73-3,51 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, J = 6,6 Hz)	365	363	ND
Ejemplo 6-99	HCl	DMSO-d6	400 MHz	δ: 11,55 (s, 1H), 8,00-7,66 (m, 5H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,41-7,12 (m, 4H), 6,77 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 3,67-3,35 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,22 (d, 3H, J = 6,3 Hz)	318	316	ND
Ejemplo 6-100	HCl				364	362	0,84
Ejemplo 6-101	HCl				319	317	0,5
Ejemplo 6-102	HCl				358	356	0,73
Ejemplo 6-103	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 12,08 (s, 1H), 9,11-9,05 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,01-7,88 (m, 4H), 7,60-7,38 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,97-1,35 (m, 8H).	359	357	
Ejemplo 6-104	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 12,02 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 8,02-7,88 (m, 4H), 7,70 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,55-7,37 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,35-4,24 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,97-1,33 (m, 8H).	359	357	
Ejemplo 6-105	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 12,11 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08-7,87 (m, 4H), 8,02 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,55-7,43 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,98-1,35 (m, 8H).	359	357	

Ejemplo 6-106	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,03 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,41-8,31 (m, 1H), 8,02-7,85 (m, 4H), 8,02 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,53-7,40 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,95-1,36 (m, 8H).	359	357	
Ejemplo 6-107	HCl				378	376	0,88
Ejemplo 6-108	HCl				333	331	0,51
Ejemplo 6-109	HCl				372	370	0,76
Ejemplo 6-110	HCl				369	367	0,59
Ejemplo 6-111	HCl				385	383	0,95
Ejemplo 6-112	HCl				379	377	0,9
Ejemplo 6-113	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,13 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,73-8,65 (m, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,02-7,90 (m, 4H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,61-7,48 (m, 4H), 7,08 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,54-3,34 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	421	419	0,86
Ejemplo 6-114	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,94 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,94-7,80 (m, 4H), 7,48-7,30 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 6,60 (s, 2H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,02-1,36 (m, 8H).	405	403	
Ejemplo 6-115	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,94 (s, 1H), 8,02-7,85 (m, 4H), 7,96 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,48-7,28 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 6,60 (s, 2H), 4,28-4,17 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,75-3,64 (m, 1H), 2,02-1,35 (m, 8H).	405	403	
Ejemplo 6-116	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,98 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,47 (a, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H).	410	408	0,65
Ejemplo 6-117	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 9,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,94 (dd, 1H, J = 5,3, 1,3 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,82-4,67 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 1,81-1,45 (m, 3H), 0,96-0,86 (m, 6H).	397	395	0,77
Ejemplo 6-118	HCl				381	379	0,58
Ejemplo 6-119	HCl				420	418	0,86

Ejemplo 6-120	HCl				433	431	1
Ejemplo 6-121	HCl				385	383	0,79
Ejemplo 6-122	HCl				411	409	0,87
Ejemplo 6-123	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,95 (s, 1H), 8,75-8,70 (m, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,43 (a, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,36-6,32 (m, 2H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	410	408	0,9
Ejemplo 6-124	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,13 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,80 (m, 5H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,30-6,27 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 1,95-1,25 (m, 8H).	410	408	0,92
Ejemplo 6-125	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,37 (s, 1H), 8,70-8,60 (m, 1H), 8,36-8,24 (m, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,02-7,84 (m, 4H), 7,60-7,44 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,52-4,40 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H).	412	410	0,79
Ejemplo 6-126	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,41 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,84 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,10-7,86 (m, 6H), 7,54 (a, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 1,8, 6,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,58-4,46 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 1,95-1,25 (m, 8H).	412	410	0,86
Ejemplo 6-127	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,03 (s, 1H), 9,75-9,70 (m, 1H), 9,07 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,10-7,85 (m, 6H), 7,45 (a, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 8H).	411	409	0,57
Ejemplo 6-128	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,35 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,08-7,94 (m, 7H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (a, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,00-1,30 (m, 8H).	411	409	0,63
Ejemplo 6-129	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,97 (s, 1H), 8,84-8,80 (m, 1H), 8,74-8,66 (m, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,62-8,54 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,00-7,77 (m, 5H), 7,42 (a, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,64-6,61 (m, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 1,90-1,25 (m, 8H).	411	409	0,82

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-130	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 12,26 (s, 1H), 8,62-8,58 (m, 2H), 8,21 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,86-7,74 (m, 4H), 7,60-7,44 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 1,4, 6,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,59-6,55 (m, 1H), 4,60-4,46 (m, 1H), 3,73-3,60 (m, 1H), 1,95-1,35 (m, 8H).	411	409	0,93
Ejemplo 6-131	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 13,99 (a, 1H), 12,76 (s, 1H), 11,78-11,68 (m, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,20-8,04 (m, 3H), 8,00-7,86 (m, 4H), 7,82-7,64 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,68-3,52 (m, 1H), 1,95-1,25 (m, 8H).	410	408	0,65
Ejemplo 6-132	HCl				433	431	1,03
Ejemplo 6-133	HCl				397	395	0,66
Ejemplo 6-134	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 8,92 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 8,69 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,92-7,73 (m, 3H), 7,48 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 7,34-7,16 (m, 3H), 5,94 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,59-3,40 (2H, m).	417	415	0,77
Ejemplo 6-135	HCl				493	491	0,81
Ejemplo 6-136	HCl				496	494	0,97
Ejemplo 6-137	HCl				502	501	1,08
Ejemplo 6-138	HCl				509	507	1,13
Ejemplo 6-139	HCl				473	471	0,77
Ejemplo 6-140	HCl				458	456	0,79
Ejemplo 6-141	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 9,02-8,95 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 9,1, 1,8 Hz), 7,85-7,60 (m, 6H), 7,46-7,30 (m, 6H), 6,11 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,85-4,83 (m, 1H).	493	491	0,88
Ejemplo 6-142	HCl				400	398	0,95
Ejemplo 6-143	HCl				414	412	0,97
Ejemplo 6-144	HCl				387	385	0,84
Ejemplo 6-145	HCl				391	389	0,79
Ejemplo 6-146	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 12,37 (s, 1H), 8,70-8,60 (m, 1H), 8,36-8,24 (m, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,02-7,84 (m, 4H), 7,60-7,44 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,52-4,40 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H).	412	410	0,79
Ejemplo 6-147	HCl				403	401	1,01

Ejemplo 6-148	HCl				412	410	0,98
Ejemplo 6-149	HCl				383	381	0,61
Ejemplo 6-150	HCl				397	395	0,66
Ejemplo 6-151	HCl				425	423	0,79
Ejemplo 6-152	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,00 (s, 1H), 8,68-8,66 (m, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,94-7,70 (m, 4H), 7,41 (a, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,80-1,00 (m, 8H).	426	424	0,75
Ejemplo 6-153	HCl				414	412	0,96
Ejemplo 6-154	HCl				414	412	0,93
Ejemplo 6-155	HCl				413	411	0,87
Ejemplo 6-156	HCl				407	405	1,09
Ejemplo 6-157	HCl				421	419	0,82
Ejemplo 6-158	HCl				397	395	0,72
Ejemplo 6-159	HCl				411	409	0,8
Ejemplo 6-160	HCl				383	381	0,69
Ejemplo 6-161	HCl				383	381	0,71
Ejemplo 6-162	HCl				397	395	0,75
Ejemplo 6-163	HCl				379 381	377 379	0,84
Ejemplo 6-164	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,37 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,11-6,99 (m, 2H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 1,93-1,36 (m, 8H).	436	434	0,83
Ejemplo 6-165	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ: 8,43 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, 9,4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 4H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 4H), 1,93-1,36 (m, 8H).	430	428	0,67
Ejemplo 6-166	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,05 (s, 1H), 8,87 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,76 (m, 4H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,85-1,05 (m, 8H).	439	437	0,88

Ejemplo 6-167	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,01 (s, 1H), 9,15-9,08 (m, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,10-7,90 (m, 6H), 7,55-7,40 (a, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,94-1,36 (m, 8H), 1,16-1,06 (m, 2H), 1,00-0,90 (m, 2H).	385	383	0,65
Ejemplo 6-168	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,97 (s, 1H), 8,84-8,80 (m, 1H), 8,74-8,66 (m, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,62-8,54 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 8,00-7,77 (m, 5H), 7,42 (a, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,64-6,61 (m, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 1,90-1,25 (m, 8H).	411	409	0,82
Ejemplo 6-169	HCl				403	401	0,72
Ejemplo 6-170	HCl				413	411	0,94
Ejemplo 6-171	HCl				367	365	0,61
Ejemplo 6-172	HCl				425	423	0,78
Ejemplo 6-173	HCl				469	467	0,79
Ejemplo 6-174	HCl				399	397	0,7
Ejemplo 6-175	HCl				381	379	0,62
Ejemplo 6-176	HCl				427	425	0,94
Ejemplo 6-177	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,06 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06-7,88 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H), 0,80 (dd, 6H, J = 12,9, 6,3 Hz).	375	373	0,72
Ejemplo 6-178	HCl				383	381	0,65
Ejemplo 6-179	HCl				383	381	0,65
Ejemplo 6-180	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,92 (a, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,29 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H), 0,85 (6H, dd, J = 12,9, 6,3 Hz).	382	380	1
Ejemplo 6-181	HCl				369	367	0,59
Ejemplo 6-182	HCl				369	367	0,56
Ejemplo 6-183	HCl				443	441	0,71
Ejemplo 6-184	HCl				386	384	0,82
Ejemplo 6-185	HCl				398	396	0,81

Ejemplo 6-186	HCl				381	379	0,65
Ejemplo 6-187	HCl				377	375	0,65
Ejemplo 6-188	HCl				375	373	0,82
Ejemplo 6-189	HCl				386	384	0,7
Ejemplo 6-190	HCl				413	411	0,76
Ejemplo 6-191	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,63 (a, 1H), 8,87 (a, 1H), 8,09 (a, 3H), 7,98-7,75 (m, 4H), 7,38-7,23 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 4H), 3,65-3,58 (m, 4H), 2,98 (s, 2H), 1,53-1,18 (m, 4H), 0,88-0,75 (m, 6H).	433	431	0,76
Ejemplo 6-192	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,19 (a, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,12-8,00 (m, 5H), 7,89 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,54-7,40 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,66 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 6H).	385	383	0,73
Ejemplo 6-193	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,21 (a, 1H), 9,42 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,22 (a, 3H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,41 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 4,46-4,35 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,20-1,05 (m, 3H), 1,00-0,95 (m, 2H).	359	357	0,57
Ejemplo 6-194	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,15 (a, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,16 (a, 3H), 8,06-7,90 (m, 2H), 7,54-7,42 (m, 3H), 4,44-4,30 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,35-1,22 (m, 6H).	347	345	0,52
Ejemplo 6-195	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,14 (a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 6H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 4H), 7,28 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,36 (s, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 1,21 (t, 3H, J = 9,9 Hz), 1,14 (dd, 3H, J = 11,6, 6,9 Hz).	395	393	0,75
Ejemplo 6-196	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,14 (a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,52 (t, 1H, J = 4,3 Hz), 8,02-7,87 (m, 7H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,46-7,30 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,60 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,37-1,30 (m, 6H).	384	382	0,78
Ejemplo 6-197	HCl				416	414	0,79
Ejemplo 6-198	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,90-8,83 (m, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 4,8, 8,4 Hz), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 2H), 1,30 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,75 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	383	381	0,62

Ejemplo 6-199	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,89 (dd, 1H, J = 1,3, 5,0 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 4,8, 8,4 Hz), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 1H), 1,90-1,45 (m, 4H), 0,98 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,81 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	397	395	0,68
Ejemplo 6-200	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,88-8,83 (m, 1H), 8,58-8,51 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 5,0, 8,3 Hz), 4,47-4,37 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 1,75-1,21 (m, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,79 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	411	409	0,74
Ejemplo 6-201	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,85-8,79 (m, 1H), 8,48-8,40 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,94 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,73-7,63 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 1H), 1,74-1,20 (m, 5H), 1,02-0,83 (m, 6H), 0,74 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	425	423	0,85
Ejemplo 6-202	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,91 (dd, 1H, J = 1,3, 5,0 Hz), 8,70-8,61 (m, 2H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,02 (dd, 1H, J = 2,5, 9,1 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 5,1, 8,4 Hz), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 1H), 1,32 (d, 6H, J = 6,6 Hz).	369	367	0,61
Ejemplo 6-203	HCl				397	395	0,78
Ejemplo 6-204	HCl				427	425	0,84
Ejemplo 6-205	HCl				441	439	0,92
Ejemplo 6-206	HCl				441	439	0,92
Ejemplo 6-207	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 9,03-8,93 (m, 2H), 8,62 (d, J = 2,0 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 9,2, 2,3 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 8,4, 5,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,66-4,57 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 1,84-1,41 (m, 4H), 1,37 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,00 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	397	395	0,71
Ejemplo 6-208	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 9,01 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,95 (dd, 1H, J = 5,3, 1,0 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 9,4, 2,1 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 8,4, 5,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,67-4,55 (m, 1H), 3,7-3,60 (m, 1H), 1,90-1,32 (m, 9H), 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	411	409	0,8
Ejemplo 6-209	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 9,03-8,93 (m, 2H), 8,58 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,33 (dd, 1H, J = 9,2, 2,3 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 8,4, 5,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 1,84-1,31 (m, 6H), 0,99 (dd, 6H, J = 13,5, 6,6 Hz).	411	409	0,79

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-210	HCl				386	384	0,81
Ejemplo 6-211	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,46 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 4,18-4,12 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 2H), 1,47 (dd, 3H, J = 13,2, 6,6 Hz), 1,20 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	400	398	0,88
Ejemplo 6-212	HCl				398	396	0,91
Ejemplo 6-213	HCl				363	361	0,56
Ejemplo 6-214	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,24 (a, 1H), 8,93 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,16-7,96 (m, 9H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 0,74-0,64 (m, 1H), 0,28 (d, 2H, J = 7,9 Hz).	395	393	0,69
Ejemplo 6-215	HCl				425	423	0,83
Ejemplo 6-216	HCl				354	352	0,78
Ejemplo 6-217	HCl				409	407	0,79
Ejemplo 6-218	HCl				399	397	0,82
Ejemplo 6-219	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,03 (a, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,68-8,62 (m, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,87-7,75 (m, 5H), 7,48-7,35 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,64 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 4,56-4,45 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 3H), 0,83 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	413	411	0,9
Ejemplo 6-220	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,94 (a, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,16-8,04 (m, 3H), 8,00-7,94 (m, 3H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 3H), 0,87 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	413	411	0,72
Ejemplo 6-221	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,33 (a, 1H), 8,77 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,27 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 3H), 7,77 (3H, a), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 4,68-4,58 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 2H), 1,19 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	414	412	0,84

Ejemplo 6-222	HCl				441	439	0,94
Ejemplo 6-223	HCl				387	385	0,73
Ejemplo 6-224	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,88 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,68-8,62 (m, 2H), 8,12 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 2,1, 9,1 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 5,1, 8,4 Hz), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 1H), 1,32 (d, 6H, J = 6,6 Hz).	369	367	0,6
Ejemplo 6-225	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,91 (dd, 1H, J = 1,4, 5,1 Hz), 8,77 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,17-8,06 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 5,1, 8,4 Hz), 4,48-4,36 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 1,34 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,26 (d, 3H, J = 6,9 Hz).	369	367	0,6
Ejemplo 6-226	HCl				400	398	0,93
Ejemplo 6-227	HCl				400	398	0,97
Ejemplo 6-228	HCl				397	395	0,76
Ejemplo 6-229	HCl				397	395	0,75
Ejemplo 6-230	HCl				397	395	1,02
Ejemplo 6-231	HCl				397	395	0,78
Ejemplo 6-232	HCl				427	425	0,93
Ejemplo 6-233	HCl				361	359	0,65
Ejemplo 6-234	HCl				377	375	0,94
Ejemplo 6-235	HCl				423	421	0,69
Ejemplo 6-236	HCl				400	398	0,91
Ejemplo 6-237	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,54 (a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 3H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,59 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,35-7,10 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,48-4,36 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 4H), 1,19 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	414	412	0,98
Ejemplo 6-238	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,87 (a 1H). 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98-7,70 (m, 5H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,14-6,98 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 3H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,55-3,20 (m, 5H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 2H), 1,19 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	472	470	0,88
Ejemplo 6-239	HCl				427	425	1,02
Ejemplo 6-240	HCl				398	396	0,89

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-241	HCl				397	395	0,76
Ejemplo 6-242	HCl				427	425	0,91
Ejemplo 6-243	HCl				397	395	0,99
Ejemplo 6-244	HCl				397	395	0,74
Ejemplo 6-245	HCl				412	410	0,92
Ejemplo 6-246	HCl				433	431	0,71
Ejemplo 6-247	HCl				424	422	0,91
Ejemplo 6-248	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,92 (a, 1H), 7,99-7,80 (m, 5H), 7,44-7,30 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, d, J = 8,6 Hz), 6,57 (s, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,52-3,41 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,30 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	407	405	1,02
Ejemplo 6-249	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,32 (a, 2H), 8,10-7,78 (m, 6H), 7,63-7,43 (m, 1H), 7,30-7,08 (m, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,51-1,18 (m, 5H), 0,95-0,78 (m, 3H).	377	375	0,65
Ejemplo 6-250	HCl				401	399	0,76
Ejemplo 6-251	HCl				400	398	0,94
Ejemplo 6-252	HCl				428	426	0,92
Ejemplo 6-253	HCl				444	442	0,94
Ejemplo 6-254	HCl				400	398	0,77
Ejemplo 6-255	HCl				373	371	0,65
Ejemplo 6-256	HCl				399	397	0,66
Ejemplo 6-257	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 9,46 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,72 (td, 1H, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,47-7,32 (m, 2H), 4,53-4,43 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 1,86-1,54 (m, 2H), 1,30 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,99 (t, 3H, J = 7,1 Hz).	427	425	0,88
Ejemplo 6-258	HCl				383	381	0,9
Ejemplo 6-259	HCl				458	456	0,8
Ejemplo 6-260	HCl				384	382	0,81
Ejemplo 6-261	HCl				383	381	0,64
Ejemplo 6-262	HCl				383	381	0,67

Ejemplo 6-263	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 9,1, 2,1 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,73-3,59 (m, 1H), 1,96-1,62 (m, 2H), 1,36 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,11 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	413	411	0,93
Ejemplo 6-264	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 9,66 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,78 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,64-3,54 (m, 1H), 1,92-1,58 (m, 2H), 1,32 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,07 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	413	411	0,84
Ejemplo 6-265	HCl				418	416	0,64
Ejemplo 6-266	HCl				363	361	0,58
Ejemplo 6-267	HCl				393	391	0,94
Ejemplo 6-268	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,36-3,35 (m, 1H), 1,84-1,57 (m, 2H), 1,30 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,07 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	386	384	0,87
Ejemplo 6-269	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 9,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,55 (dt, 1H, J = 10,8, 2,1 Hz), 8,43 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 1,92-1,57 (m, 2H), 1,37 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	351	349	0,78
Ejemplo 6-270	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 9,29 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,80 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 3H), 4,47-4,38 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 1,84-1,56 (m, 2H), 1,25 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,00 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	409	407	0,83
Ejemplo 6-271	HCl				458	456	1
Ejemplo 6-272	HCl				387	385	0,68
Ejemplo 6-273	HCl				430	428	0,86
Ejemplo 6-274	HCl				397	395	0,78
Ejemplo 6-275	HCl	DMSO-d ₆ -D ₂ O	300 MHz	δ : 8,90 (dd, 1H, J = 1,5, 5,1 Hz), 8,74 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,16-8,05 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 5,0, 8,3 Hz), 4,49-4,35 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 1,34 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,26 (d, 3H, J = 6,9 Hz).	369	367	0,59
Ejemplo 6-276	HCl				439	437	0,83

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-277	HCl				439	437	0,8
Ejemplo 6-278	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 9,26 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,91 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 7,33 (dd, 2H, J = 5,3, 3,3 Hz), 7,25-7,18 (m, 1H), 4,47 (ddd, 1H, J = 21,1; 11,6; 5,3 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,56 (ddd, 1H, J = 15,4; 8,4; 5,1 Hz), 1,80-1,58 (m, 2H), 1,28 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	457	455	0,85
Ejemplo 6-279	HCl				457	455	0,86
Ejemplo 6-280	HCl				457	455	0,99
Ejemplo 6-281	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 8,47 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,43 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,26 (td, 1H, J = 6,8, 2,4 Hz), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 1H), 2,02-1,58 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, J = 5,9 Hz), 0,94 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	457	455	0,69
Ejemplo 6-282	HCl				398	396	0,88
Ejemplo 6-283	HCl				421	419	0,88
Ejemplo 6-284	HCl				453	451	0,91
Ejemplo 6-285	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 9,32 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,71 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,51 (dd, 1H, J = 9,9, 4,6 Hz), 3,87 (d, 3H, J = 5,3 Hz), 3,56 (td, 1H, J = 8,1, 4,4 Hz), 1,66-1,38 (m, 4H), 1,27 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,93 (c, 3H, J = 6,6 Hz).	453	451	0,87
Ejemplo 6-286	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 9,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,27 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	471	469	0,92
Ejemplo 6-287	HCl				471	469	0,93
Ejemplo 6-288	HCl				471	469	1,06
Ejemplo 6-289	HCl				471	469	0,76

Ejemplo 6-290	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,50 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,03 (a, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 7,32-7,23 (m, 2H), 4,54-4,51 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 1,64 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 1,42 (dc, 2H, J = 30,9, 7,9 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	471	469	0,92
Ejemplo 6-291	HCl				453	451	0,93
Ejemplo 6-292	HCl				400	398	0,94
Ejemplo 6-293	HCl				427	425	0,89
Ejemplo 6-294	HCl				413	411	0,93
Ejemplo 6-295	HCl				423	421	0,94
Ejemplo 6-296	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,20 (a, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,13 (a, 3H), 8,05-7,88 (m, 3H), 7,53-7,42 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 2H), 1,43-1,21 (m, 5H), 0,82 (dt, 3H, J = 21,8, 7,3 Hz).	375	373	0,66
Ejemplo 6-297	HCl				382	380	0,94
Ejemplo 6-298	HCl				414	412	0,92
Ejemplo 6-299	HCl				414	412	0,91
Ejemplo 6-300	HCl				414	412	0,87
Ejemplo 6-301	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,96 (a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,90-7,80 (m, 4H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,30-4,14 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,48-1,20 (m, 5H), 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	365	363	0,87
Ejemplo 6-302	HCl				361	359	0,61
Ejemplo 6-303	HCl				472	470	1,08
Ejemplo 6-304	HCl				437	435	0,73
Ejemplo 6-305	HCl				463	461	0,96
Ejemplo 6-306	HCl				426	424	0,97
Ejemplo 6-307	HCl				397	395	0,73
Ejemplo 6-308	HCl				403	401	0,98
Ejemplo 6-309	HCl				391	389	0,72
Ejemplo 6-310	HCl				421	419	0,72

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-311	HCl				405	403	0,78
Ejemplo 6-312	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 9,39 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,26 (s, 2H), 7,88 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,59-4,50 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,8-1,36 (m, 7H), 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	361	359	0,64
Ejemplo 6-313	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,46 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 5,05 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,31 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,96-3,94 (m, 1H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,68 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 1,55 (t, 3H, J = 6,8 Hz).	430	428	0,83
Ejemplo 6-314	HCl				444	442	0,91
Ejemplo 6-315	HCl				457	455	0,7
Ejemplo 6-316	HCl				441	439	0,99
Ejemplo 6-317	HCl				453	451	0,96
Ejemplo 6-318	HCl				471	469	0,98
Ejemplo 6-319	HCl				471	469	0,99
Ejemplo 6-320	HCl				471	469	0,95
Ejemplo 6-321	HCl				471	469	0,81
Ejemplo 6-322	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,45 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 3,05 (tt, 1H, J = 18,8, 6,4 Hz), 1,65 (tt, 2H, J = 16,8, 5,7 Hz), 1,47 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,37 (dd, 1H, J = 13,5, 7,6 Hz), 0,91 (t, 6H, J = 7,3 Hz).	414	412	0,99
Ejemplo 6-323	HCl				414	412	1
Ejemplo 6-324	HCl				441	439	0,78
Ejemplo 6-325	HCl				453	451	0,82
Ejemplo 6-326	HCl				453	451	0,82
Ejemplo 6-327	HCl				471	469	0,8
Ejemplo 6-328	HCl				471	469	0,83
Ejemplo 6-329	HCl				427	425	0,66

Ejemplo 6-330	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,94 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,84 (s, 1H), 8,51 (a, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 8,08 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,91 (s, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,07-4,04 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,76 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,46 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	439	437	0,7
Ejemplo 6-331	HCl				439	437	0,71
Ejemplo 6-332	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,45 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,02 (a, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 7,04 (dd, 2H, J = 8,9, 5,6 Hz), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 1H), 1,69 (ddt, 2H, J = 31,7; 13,9; 5,7 Hz), 1,29 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	457	455	0,72
Ejemplo 6-333	HCl				441	439	0,73
Ejemplo 6-334	HCl				453	451	0,76
Ejemplo 6-335	HCl				453	451	0,76
Ejemplo 6-336	HCl				471	469	0,77
Ejemplo 6-337	HCl				407	405	0,82
Ejemplo 6-338	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,04 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,9, 2,3 Hz), 4,56 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 4,40-4,30 (m, 2H), 3,81 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,65 (tt, 2H, J = 22,5, 7,6 Hz), 1,35 (dc, 4H, J = 22,1, 5,8 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	444	442	0,96
Ejemplo 6-339	HCl				400	398	0,98
Ejemplo 6-340	HCl				387	385	0,76
Ejemplo 6-341	HCl				375	373	0,71
Ejemplo 6-342	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,90-5,75 (m, 1H), 5,02-4,99 (m, 2H), 4,46 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 2,35-2,10 (m, 2H), 1,70 (a, 1H), 1,48 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,18 (d, 3H, J = 6,6 Hz).	426	424	0,95

Ejemplo 6-343	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 7,97 (s, 1H), 7,86 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 5,91-5,78 (m, 1H), 5,04-4,96 (m, 2H), 4,57 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,83 (t, 3H, J = 5,3 Hz), 3,45-3,43 (m, 1H), 2,31-2,08 (m, 2H), 1,72 (ddd, 2H, J = 22,5; 14,5; 7,9 Hz), 1,17 (t, 3H, J = 7,3 Hz).	456	454	0,92
Ejemplo 6-344	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55-8,40 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,87 (a, 3H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 5,88-5,74 (m, 1H), 5,00-4,85 (m, 2H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,25-1,65 (m, 4H), 1,25-1,15 (m, 3H).	409	407	0,73
Ejemplo 6-345	HCl				412	410	0,93
Ejemplo 6-346	HCl				440	438	0,9
Ejemplo 6-347	HCl				410	408	0,9
Ejemplo 6-348	HCl				416	414	0,98
Ejemplo 6-349	HCl				419	417	1,05
Ejemplo 6-350	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,87 (a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20-7,70 (m, 8H), 7,44-7,00 (m, 2H), 5,84-5,70 (m, 1H), 5,00-4,85 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,25-1,65 (m, 4H), 1,26-1,12 (m, 5H), 0,90-0,82 (m, 2H).	399	397	0,76
Ejemplo 6-351	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,07 (1H, a, 1H), 9,13 (1H, s, 1H), 8,67 (1H, s, 1H), 8,47 (1H, s, 1H), 8,05-7,77 (6H, m, 6H), 7,57-7,40 (2H, m), 7,24-7,18 (2H, m), 5,80-5,65 (1H, m), 4,94-4,81 (2H, m), 4,36-4,27 (1H, m), 3,45-3,38 (1H, m), 2,20-1,60 (5H, m), 1,20-1,04 (3H, m).	436	434	0,95
Ejemplo 6-352	HCl				426	424	0,93
Ejemplo 6-353	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,34 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,28 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 8,04-7,90 (m, 2H), 7,73 (a, 3H), 7,32-7,22 (m, 2H), 5,86-5,75 (m, 1H), 4,98-4,83 (m, 2H), 4,68-4,57 (m, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,20-1,60 (m, 4H), 1,24-1,16 (m, 3H).	426	424	0,88
Ejemplo 6-354	HCl				409	407	0,79
Ejemplo 6-355	HCl				389	387	0,68

Ejemplo 6-356	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,39 (s, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,91-7,68 (m, 3H), 7,47-7,00 (m, 6H), 5,90-5,76 (m, 1H), 5,05-4,90 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,49-3,34 (m, 1H), 2,20-1,60 (m, 4H), 1,30-1,16 (m, 3H).	412	410	0,97
Ejemplo 6-357	HCl				379	377	0,88
Ejemplo 6-358	HCl				386	384	0,82
Ejemplo 6-359	HCl				400	398	0,89
Ejemplo 6-360	HCl				400	398	0,89
Ejemplo 6-361	HCl				412	410	0,86
Ejemplo 6-362	HCl				400	398	0,91
Ejemplo 6-363	HCl				430	428	0,84
Ejemplo 6-364	HCl				400	398	0,81
Ejemplo 6-365	HCl				414	412	0,85
Ejemplo 6-366	HCl				400	398	0,91
Ejemplo 6-367	HCl				400	398	0,96
Ejemplo 6-368	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,25 (s, 1H), 8,86 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,77 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,42 (s, 1H), 8,22-7,80 (m, 8H), 7,47-7,35 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 1,31 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,20-1,11 (m, 1H), 0,78-0,33 (m, 4H).	395	393	0,64
Ejemplo 6-369	HCl				398	396	0,84
Ejemplo 6-370	HCl				398	396	0,85
Ejemplo 6-371	HCl				385	383	0,67
Ejemplo 6-372	HCl				363	361	0,8
Ejemplo 6-373	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,98 (dd, 1H, J = 26,1, 18,2 Hz), 8,76-8,53 (m, 4H), 8,02-7,74 (m, 6H), 7,48-7,25 (m, 2H), 6,64 (dc, 1H, J = 27,1, 9,5 Hz), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 1,25-1,05 (m, 4H), 0,63-0,24 (m, 4H).	411	409	0,84
Ejemplo 6-374	HCl				440	438	0,96
Ejemplo 6-375	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,96 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,22 (s, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,94-7,66 (m, 4H), 7,41 (a, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 4,24-4,12 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,58-3,45 (m, 1H), 1,90-1,10 (m, 8H).	426	424	0,86

Ejemplo 6-376	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,00 (s, 1H), 8,88-8,82 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,04-7,84 (m, 6H), 7,45 (a, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,78-6,74 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,90-1,25 (m, 8H).	425	423	0,76
Ejemplo 6-377	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,59 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,13 (s, 2H), 7,94 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,88-7,67 (m, 4H), 7,33 (a, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 1H), 1,80-1,15 (m, 8H).	442	440	0,88
Ejemplo 6-378	HCl				387	385	0,68
Ejemplo 6-379	HCl				407	405	0,98
Ejemplo 6-380	HCl				428	426	0,85
Ejemplo 6-381	HCl				377	375	0,62
Ejemplo 6-382	HCl				365	363	0,82
Ejemplo 6-383	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,9, 1,7 Hz), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 2H), 1,17 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,99 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 0,91 (d, 3H, J = 5,9 Hz).	414	412	0,95
Ejemplo 6-384	HCl	CD3OD	300 MHz	(δ : 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 9,2, 2,0 Hz), 4,46 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 1H), 1,73-1,56 (m, 1H), 1,47 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,36-1,30 (m, 2H), 1,17 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 0,99 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,6 Hz).	428	426	1
Ejemplo 6-385	HCl				458	456	0,96
Ejemplo 6-386	HCl				442	440	0,94
Ejemplo 6-387	HCl				414	412	0,95
Ejemplo 6-388	HCl				428	426	1
Ejemplo 6-389	HCl				458	456	0,97
Ejemplo 6-390	HCl				442	440	0,95
Ejemplo 6-391	HCl				444	442	0,88

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-392	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 8,89-8,54 (m, 3H), 8,01-7,70 (m, 6H), 7,50-7,30 (m, 1H), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,62 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 5,87-5,30 (m, 1H), 4,95-4,82 (m, 2H), 4,56-4,45 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 2,25-1,62 (m, 4H), 1,21-1,11 (m, 3H).	425	423	0,91
Ejemplo 6-393	HCl				456	454	0,95
Ejemplo 6-394	HCl				433	431	0,74
Ejemplo 6-395	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 11,48 (s, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,87-7,66 (m, 4H), 7,36-7,21 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 4H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 4H), 1,96-1,34 (m, 8H).	448	446	0,91
Ejemplo 6-396	HCl				409	407	0,74
Ejemplo 6-397	HCl				427	425	
Ejemplo 6-398	HCl				414	412	0,97
Ejemplo 6-399	HCl				428	426	1,01
Ejemplo 6-400	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 9,1, 1,8 Hz), 4,56 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,82 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 1,68-1,32 (m, 6H), 0,99 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 0,75 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	458	456	0,96
Ejemplo 6-401	HCl				435	433	0,76
Ejemplo 6-402	HCl				401	399	0,77
Ejemplo 6-403	HCl				442	440	0,94
Ejemplo 6-404	HCl				391	389	0,71
Ejemplo 6-405	HCl				421	419	1,07
Ejemplo 6-406	HCl				391	389	0,72
Ejemplo 6-407	HCl				435	433	0,78
Ejemplo 6-408	HCl				401	399	0,77
Ejemplo 6-409	HCl				421	419	1,07
Ejemplo 6-410	HCl				391	389	0,71
Ejemplo 6-411	HCl				435	433	0,77
Ejemplo 6-412	HCl				401	399	0,76
Ejemplo 6-413	HCl				421	419	1,07

Ejemplo 6-414	HCl				432	430	0,92
Ejemplo 6-415	HCl				432	430	0,91
Ejemplo 6-416	HCl				418	416	0,79
Ejemplo 6-417	HCl				432	430	0,87
Ejemplo 6-418	HCl				446	444	0,94
Ejemplo 6-419	HCl				446	444	0,93
Ejemplo 6-420	HCl				444	442	0,88
Ejemplo 6-421	HCl				450	448	0,96
Ejemplo 6-422	HCl				450	448	0,96
Ejemplo 6-423	HCl				436	434	0,85
Ejemplo 6-424	HCl				450	448	0,76
Ejemplo 6-425	HCl				464	462	0,99
Ejemplo 6-426	HCl				462	460	0,93
Ejemplo 6-427	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 10,86 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,04 (s, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,80-7,60 (m, 4H), 7,25 (a, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,16-4,05 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,80-1,15 (m, 8H).	442	440	0,72
Ejemplo 6-428	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,95-7,60 (m, 6H), 7,30 (a, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,28-4,14 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54-3,40 (m, 1H), 2,00-1,15 (m, 8H).	442	440	0,74
Ejemplo 6-429	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,86 (s, 1H), 7,97-7,80 (m, 5H), 7,40-7,22 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,51 (s, 2H), 3,84-3,78 (s, 6H), 3,70-3,50 (m, 2H), 1,33 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,24-1,08 (m, 1H), 0,74-0,30 (m, 3H).	405	403	0,98
Ejemplo 6-430	HCl				375	373	0,62
Ejemplo 6-431	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,51 (s, 1H), 8,30-7,70 (m, 6H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 3H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,33 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,20-1,08 (m, 1H), 0,70-0,24 (m, 4H).	419	417	0,69
Ejemplo 6-432	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,10 (dd, 1H, J = 5,6, 5,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79-3,66 (m, 1H), 1,98-1,41 (m, 8H).	393	391	0,92

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-433	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ: 8,07 (dd, 1H, J = 5,3, 5,6 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,38 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 2,00-1,40 (m, 8H), 1,35 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	407	405	0,98
Ejemplo 6-434	HCl				373	371	0,64
Ejemplo 6-435	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 12,20 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,22-7,95 (m, 6H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,85-5,70 (m, 1H), 4,97-4,78 (m, 2H), 4,44-4,30 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,25-1,62 (m, 4H), 1,21-1,11 (m, 3H).	387	385	0,73
Ejemplo 6-436	HCl				426	424	0,96
Ejemplo 6-437	HCl				444	442	N.D.
Ejemplo 6-438	HCl				462	460	N.D.
Ejemplo 6-439	HCl				430	428	0,99
Ejemplo 6-440	HCl				430	428	1,04
Ejemplo 6-441	HCl				444	442	N.D.
Ejemplo 6-442	HCl				426	424	0,95
Ejemplo 6-443	HCl				440	438	1,01
Ejemplo 6-444	HCl				470	468	N.D.
Ejemplo 6-445	HCl				476	474	0,95
Ejemplo 6-446	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 12,06 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,15 (s, 1H, J = 2,7 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,77 (m, 4H), 7,76 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,47 (a, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,54-6,50 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H).	445 447	443 445	0,95
Ejemplo 6-447	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 12,07 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H, J = 2,1, 13,2 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,82 (m, 4H), 7,79 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,44 (a, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,57-6,54 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H).	429	427	0,9

Ejemplo 6-448	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,20 (s, 1H), 8,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,94 (a, 1H), 7,80-7,68 (m, 4H), 7,62 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,47 (a, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,50-6,46 (m, 1H), 6,40-6,37 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,90-1,20 (m, 8H).	477	475	0,93
Ejemplo 6-449	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,19 (s, 1H), 8,86 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,04-7,88 (m, 4H), 7,82-7,70 (m, 3H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,44-6,41 (m, 1H), 4,30-4,16 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 1,85-1,15 (m, 8H).	478	476	0,9
Ejemplo 6-450	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 12,24 (s, 1H), 8,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,05-7,88 (m, 3H), 7,84 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,83-7,68 (m, 3H), 7,53 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,49 (a, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,49-6,45 (m, 1H), 4,28-4,14 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 1H), 1,85-1,15 (m, 8H).	478	476	0,85
Ejemplo 6-451	HCl				426	424	0,92
Ejemplo 6-452	HCl				440	438	0,96
Ejemplo 6-453	HCl				470	468	0,94
Ejemplo 6-454	HCl				458	456	0,94
Ejemplo 6-455	HCl				476	474	0,99
Ejemplo 6-456	HCl				440	438	0,98
Ejemplo 6-457	HCl				454	452	1,04
Ejemplo 6-458	HCl				484	482	1
Ejemplo 6-459	HCl				472	470	1,02
Ejemplo 6-460	HCl				490	488	1,04
Ejemplo 6-461	HCl				440	438	0,98
Ejemplo 6-462	HCl				454	452	1,05
Ejemplo 6-463	HCl				484	482	1,01
Ejemplo 6-464	HCl				454	452	1,02
Ejemplo 6-465	HCl				468	466	1,1

Ejemplo 6-466	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,31 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 4H), 1,96-1,35 (m, 8H).	464 466	462 464	1
Ejemplo 6-467	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,34 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 2,4, 9,5 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,13-3,92 (m, 8H), 3,58-3,50 (m, 1H), 1,92-1,38 (m, 8H).	442	440	0,67
Ejemplo 6-468	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,80 (d 1H, J = 5,1 Hz), 8,73 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,92-7,84 (m, 2H), 3,95-3,62 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,42-3,33 (m, 1H), 1,41 (d, 3H, J = 6,9 Hz).	399	397	0,58
Ejemplo 6-469	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 9,1, 1,8 Hz), 4,45 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,74-3,55 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,47 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,26 (d, 3H, J = 6,9 Hz).	416	414	0,83
Ejemplo 6-470	HCl				379	377	0,52
Ejemplo 6-471	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,55 (s, 1H), 8,09-7,85 (m, 5H), 7,90 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,85-7,67 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,30-7,08 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H, J = 2,0, 8,1 Hz), 4,40 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 3,72-3,54 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,17-1,02 (m, 1H), 0,72-0,27 (m, 4H).	412	410	0,94
Ejemplo 6-472	HCl				424	422	0,95
Ejemplo 6-473	HCl				424	422	0,93
Ejemplo 6-474	HCl				424	422	1,03
Ejemplo 6-475	HCl				442	440	1,11
Ejemplo 6-476	HCl				442	440	1,1
Ejemplo 6-477	HCl				438	436	1
Ejemplo 6-478	HCl				452	450	1,06
Ejemplo 6-479	HCl				466	464	1,13
Ejemplo 6-480	HCl				438	436	1,02
Ejemplo 6-481	HCl				456	454	1,2
Ejemplo 6-482	HCl				480	478	1,19

Ejemplo 6-483	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,96 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,22 (s, 2H), 8,01-7,80 (m, 5H), 7,46-7,24 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,22-1,00 (m, 4H), 0,60-0,16 (m, 4H).	426	424	0,86
Ejemplo 6-484	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,43 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H, J = 2,4, 12,9 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,88-7,66 (m, 4H), 7,30 (a, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68-3,52 (m, 1H), 1,95-1,30 (m, 8H).	393	391	0,95
Ejemplo 6-485	HCl				426	424	0,86
Ejemplo 6-486	HCl				440	438	0,93
Ejemplo 6-487	HCl				470	468	0,89
Ejemplo 6-488	HCl				458	456	0,92
Ejemplo 6-489	HCl				476	474	0,97
Ejemplo 6-490	HCl				474	472	0,98
Ejemplo 6-491	HCl				462	460	1,14
Ejemplo 6-492	HCl				480	478	1,03
Ejemplo 6-493	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,67 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,00-7,60 (m, 6H), 7,33 (a, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,52-3,40 (m, 1H), 1,85-1,15 (m, 8H).	442	440	1,01
Ejemplo 6-494	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,55 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,90-7,70 (m, 5H), 7,29 (a, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,58-6,54 (m, 1H), 4,43 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,62-3,40 (m, 1H), 1,95-1,10 (m, 8H), 1,38 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	455	453	1,24
Ejemplo 6-495	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,57 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,13 (s, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,88-7,64 (m, 4H), 7,26 (a, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,37 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 1,80-1,10 (m, 8H), 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	456	454	1,1

Ejemplo 6-496	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,66 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,64 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,90-7,60 (m, 4H), 7,33 (a, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,41 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 1,80-1,20 (m, 8H), 1,33 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	456	454	1,11
Ejemplo 6-497	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,15 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,80-7,60 (m, 5H), 7,20 (a, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,28 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,95-1,25 (m, 8H), 1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	403	401	1,18
Ejemplo 6-498	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,18 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,86-7,60 (m, 5H), 7,23 (a, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,90-1,30 (m, 8H).	433	431	1,08
Ejemplo 6-499	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,76 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,98-7,80 (m, 4H), 7,73 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,37 (a, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,52-6,48 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,00-1,34 (m, 8H).	425	423	1,03
Ejemplo 6-500	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,91 (s, 1H), 8,73-8,69 (m, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,94-7,70 (m, 4H), 7,43 (a, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95-1,35 (m, 8H).	426	424	0,98
Ejemplo 6-501	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,92 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,95-7,70 (m, 4H), 7,42 (a, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,00-1,35 (m, 8H).	426	424	0,89
Ejemplo 6-502	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,97 (a, 1H), 9,10-8,90 (m, 1H), 8,30-8,14 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,56-7,36 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,95-1,35 (m, 8H), 1,24 (t, 3H, J = 7,5 Hz).	387	385	0,69
Ejemplo 6-503	HCl	DMSO-d6	300 MHz		399	397	0,73
Ejemplo 6-504					428	426	0,7

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-505	HCl				440	438	1,01
Ejemplo 6-506	HCl				454	452	1,07
Ejemplo 6-507	HCl				454	452	1,07
Ejemplo 6-508	HCl				426	424	1
Ejemplo 6-509	HCl				444	442	0,99
Ejemplo 6-510	HCl				480	478	1,03
Ejemplo 6-511	HCl				432	430	1,08
Ejemplo 6-512	HCl				446	444	1,13
Ejemplo 6-513	HCl				482	480	1,09
Ejemplo 6-514	HCl				389	387	0,8
Ejemplo 6-515	HCl				430	428	0,67
Ejemplo 6-516	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,51-7,33 (dtd, 6H, J = 40,5; 14,5; 4,3 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,9, 2,0 Hz), 5,50 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,46 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 3,87-3,75 (s, 1H), 1,49 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,30 (d, 3H, J = 6,9 Hz).	448	446	0,92
Ejemplo 6-517	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,59 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,13 (s, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,90-7,60 (m, 4H), 7,32 (a, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,80-1,10 (m, 8H).	486	484	0,92
Ejemplo 6-518	HCl				486	484	0,94
Ejemplo 6-519	HCl				428	426	1,05
Ejemplo 6-520	HCl				428	426	1
Ejemplo 6-521	HCl				442	440	1,03
Ejemplo 6-522	HCl				478	476	1,05
Ejemplo 6-523	HCl				400	398	0,94
Ejemplo 6-524	HCl				400	398	0,87
Ejemplo 6-525	HCl				414	412	0,94
Ejemplo 6-526	HCl				450	448	0,87

Ejemplo 6-527	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 11,64 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,88-7,62 (m, 5H), 7,31 (a, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,59-6,55 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,55-3,43 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 4H), 1,80-1,20 (m, 8H).	496	494	0,97
Ejemplo 6-528	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ: 11,27 (s, 1H), 8,46-8,40 (m, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,90-7,70 (m, 4H), 7,32-7,18 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,28-4,32 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 4H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,90-1,30 (m, 8H), 1,10-1,05 (m, 2H), 0,86-0,70 (m, 2H).	470	468	0,89
Ejemplo 6-529	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 8,01 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,95-7,75 (m, 1H), 7,58-6,90 (m, 7H), 4,57-4,40 (m, 1H), 4,37-4,15 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,46-2,99 (m, 4H), 2,14-1,88 (m, 2H).	510	508	0,78
Ejemplo 6-530	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 8,07 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,44-7,30 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 5,25-5,10 (m, 2H), 4,54-4,42 (m, 1H), 4,40-4,21 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,62-3,35 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H).	510	508	0,88
Ejemplo 6-531	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 8,04 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,20-3,38 (m, 5H), 4,09 (s, 3H), 2,26-1,87 (m, 2H).	377	375	0,57
Ejemplo 6-532	HCl	CD3OD	300 MHz	δ: 8,02-7,92 (m, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90-3,51 (m, 3H), 2,20-1,86 (m, 2H).	377	375	0,52
Ejemplo 6-533	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ: 8,41 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,16 (s, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 4H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 4H), 1,80-1,16 (m, 8H).	497	495	0,89
Ejemplo 6-534	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ: 8,71 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,26-4,14 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,52-3,44 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 4H), 1,80-1,21 (m, 8H).	497	495	0,88
Ejemplo 6-535	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ: 9,68-9,65 (m, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,39 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,81-7,77 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 1,98-1,37 (m, 8H).	411	409	0,65

Ejemplo 6-536	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	(δ : 8,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,37 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,35-4,24 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,00-1,38 (m, 8H).	425	423	0,63
Ejemplo 6-537	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	(δ : 8,51 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 2,5, 8,8 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,25-4,11 (m, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 1,93-1,35 (m, 8H).	430	428	0,83
Ejemplo 6-538	HCl				442	440	1,06
Ejemplo 6-539	HCl				414	412	0,93
Ejemplo 6-540	HCl				456	454	1,13
Ejemplo 6-541	HCl				428	426	0,98
Ejemplo 6-542	HCl				456	454	1,12
Ejemplo 6-543	HCl				428	426	0,99
Ejemplo 6-544	HCl				438	436	0,95
Ejemplo 6-545	HCl				452	450	1,05
Ejemplo 6-546	HCl				454	452	1,05
Ejemplo 6-547	HCl				426	424	0,97
Ejemplo 6-548	HCl				452	450	1,06
Ejemplo 6-549	HCl				466	464	1,11
Ejemplo 6-550	HCl				468	466	1,15
Ejemplo 6-551	HCl				440	438	1,04
Ejemplo 6-552	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,43 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H, J = 2,1, 12,3 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,90-7,70 (m, 4H), 7,29 (a, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 2H).	437	435	0,96
Ejemplo 6-553	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,74 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H, J = 2,1, 12,6 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 12,6 Hz), 7,95-7,80 (m, 4H), 7,34 (a, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,7-3,60 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 8H), 0,98-0,90 (m, 4H).	403	401	1,04

Ejemplo 6-554	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,83 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H, J = 2,1, 12,6 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,96-7,80 (m, 4H), 7,37 (a, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,00-1,35 (m, 8H), 1,21 (t, 3H, J = 7,5 Hz).	391	389	0,95
Ejemplo 6-555	HCl				466	464	1,01
Ejemplo 6-556	HCl				429	427	0,73
Ejemplo 6-557	HCl				459	457	1,05
Ejemplo 6-558	HCl				427	425	0,68
Ejemplo 6-559	HCl				473	471	0,81
Ejemplo 6-560	HCl				483	481	0,9
Ejemplo 6-561	HCl				497	495	0,94
Ejemplo 6-562	HCl				499	497	0,99
Ejemplo 6-563	HCl				471	469	0,87
Ejemplo 6-564	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,07 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79-3,70 (m, 4H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 4H), 1,90-1,33 (m, 8H).	460	458	0,88
Ejemplo 6-565	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,05 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,30 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 4H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,12-2,97 (m, 4H), 1,92-1,34 (m, 8H), 1,33 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	474	472	0,95
Ejemplo 6-566	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,16 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,53-4,43 (m, 1H), 3,95-3,70 (m, 7H), 3,42 (s, 3H), 3,40-3,35 (m, 4H), 3,19-3,08 (m, 2H), 1,97-1,35 (m, 8H).	504	502	0,91
Ejemplo 6-567	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,98 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,72 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,57-4,47 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,08-1,54 (m, 8H).	393	391	0,94
Ejemplo 6-568	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,86 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,72 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,53-4,44 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,04 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 2,05-1,50 (m, 8H), 1,34 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	407	405	1,06

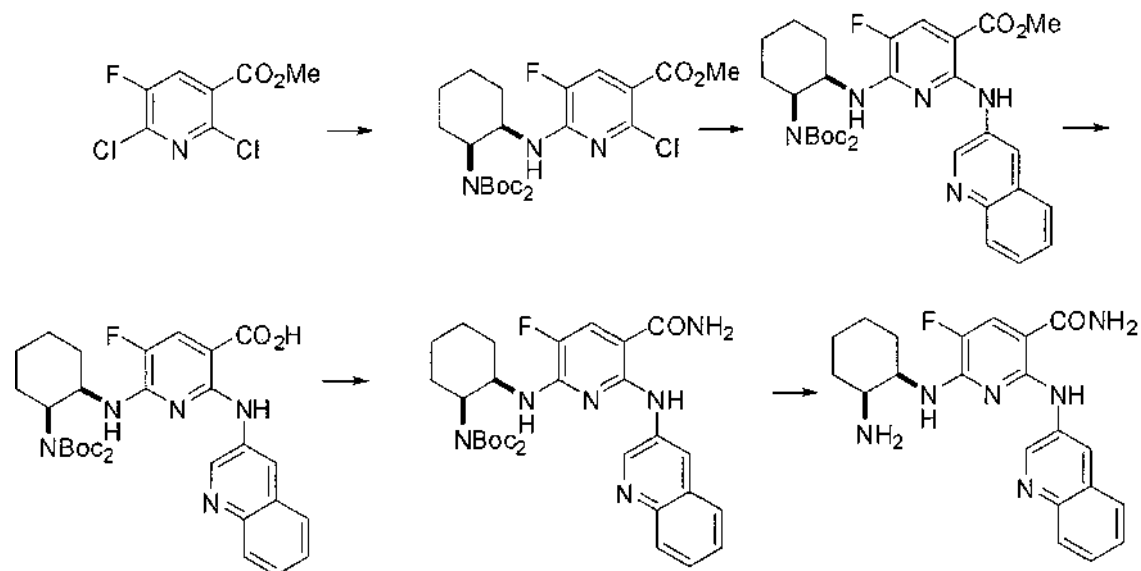
Ejemplo 6-569	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,37-8,33 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 1,97-1,37 (m, 8H), 1,05-0,87 (m, 4H).	419	417	1,14
Ejemplo 6-570	HCl	DMSO-d6-D2O	300 MHz	δ : 8,30 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,35 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 1,94-1,34 (m, 8H), 1,34 (t, 3H, J = 6,9 Hz).	423	421	1,11
Ejemplo 6-571	HCl	CD3OD	300 MHz	δ : 8,19 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,50-4,44 (m, 2H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,93-1,48 (m, 8H).	453	451	1,04
Ejemplo 6-572	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,43 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H, J = 2,1, 12,9 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,92-7,70 (m, 4H), 7,29 (a, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,35 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 1,95-1,30 (m, 8H), 1,34 (t, 3H, J = 7,2 Hz).	407	405	1,04
Ejemplo 6-573	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,07 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,96-7,84 (m, 5H), 7,27 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,20 (a, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,31 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,50-1,30 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,96-0,80 (m, 2H), 0,80-0,64 (m, 2H).	429	427	1,15
Ejemplo 6-574	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,07 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,84-7,64 (m, 4H), 7,27 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,20 (a, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,40-4,34 (m, 2H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,50-1,30 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,82-0,64 (m, 2H).	459	457	1,07
Ejemplo 6-575	HCl	DMSO-d6	300 MHz	δ : 11,57 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,31 (a, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 6,59-6,56 (m, 1H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,85-1,15 (m, 8H).	485	483	1,03
Ejemplo 6-576	HCl				412	410	0,96
Ejemplo 6-577	HCl				416	414	0,97

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 6-578	HCI				426	424	0,94
Ejemplo 6-579	HCI				440	438	0,99
Ejemplo 6-580	HCI				440	438	1
Ejemplo 6-581	HCI				412	410	0,9
Ejemplo 6-582	HCI				412	410	0,9
Ejemplo 6-583	HCI				426	424	0,95
Ejemplo 6-584	HCI				462	460	0,97
Ejemplo 6-585	HCI				428	426	0,95
Ejemplo 6-586	HCI				442	440	0,96
Ejemplo 6-587	HCI				444	442	1,03
Ejemplo 6-588	HCI				416	414	0,92
Ejemplo 6-589	HCI				428	426	0,95
Ejemplo 6-590	HCI				456	454	1,05
Ejemplo 6-591	HCI				470	468	1,12
Ejemplo 6-592	HCI				472	470	1,18
Ejemplo 6-593	HCI				444	442	1,03
Ejemplo 6-594	HCI				464	462	1,02
Ejemplo 6-595	HCI				480	478	1,15
Ejemplo 6-596	HCI				452	450	0,99
Ejemplo 6-597	HCI				387	385	0,74
Ejemplo 6-598	HCI				440	438	0,96

Ejemplo 7

[Fórmula 492]



5

1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 2. 6-(cis-2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilamino)-2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo

10

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,69 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 7,32 (s a, 1H), 4,34 (dt, 1H, $J = 3,7$ Hz, 13,0 Hz), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,31-2,17 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,65-1,30 (m, 5H), 1,47 (s, 18H)

2ª etapa

15

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo 1.

6-(cis-2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinato de metilo
EM (IEN, m/z): 610 (M+H), 608 (M-H)

3ª etapa

20

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

ácido 6-(cis-2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotínico
EM (IEN, m/z): 596 (M+H), 594 (M-H)

25

4ª etapa

Una mezcla de ácido 6-(cis-2-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotínico (65 mg), HOBt·H₂O (67 mg), WSC-HCl (84 mg) y DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió agua de amoníaco al 25 % (1 ml), seguido de agitación a 40 °C durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua y después con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:0 a 1:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de cis-2-(5-aminocarbonil-3-fluoro-6-(quinolin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilimidedicarbamato de di-*tert*-butilo (41 mg).

30

35

EM (IEN, m/z): 595 (M+H)

5ª etapa

40

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo 1.

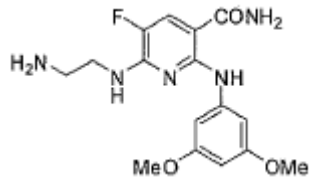
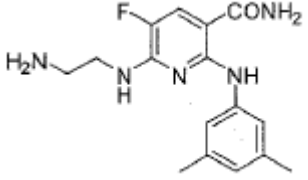
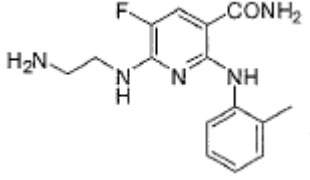
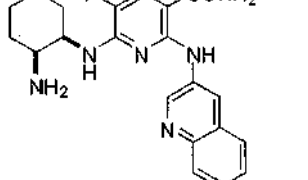
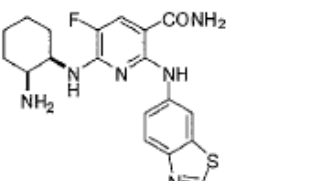
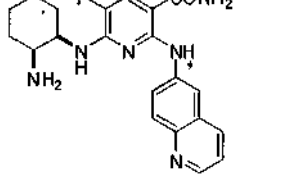
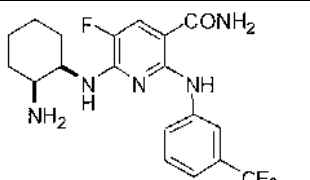
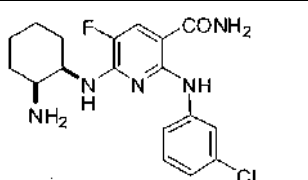
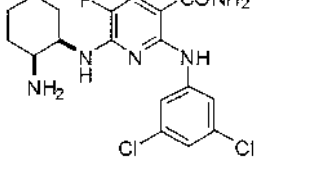
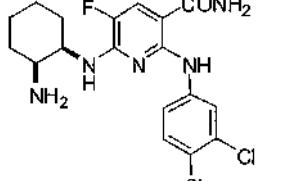
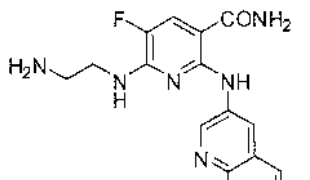
6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida
(Los datos de RMN ^1H y los datos de EM se muestran en la tabla 4).

Ejemplo 8

Los compuestos enumerados en la tabla 4 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 7.

5 [Tabla 4-1]

Tabla 4-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 8-1 sal HCl		Ejemplo 8-2 sal HCl	
Ejemplo 8-3 sal HCl		Ejemplo 8-4 (Ejemplo 7) sal HCl	
Ejemplo 8-5 sal HCl		Ejemplo 8-6 sal HCl	
Ejemplo 8-7 sal HCl		Ejemplo 8-8 sal HCl	
Ejemplo 8-9 sal HCl		Ejemplo 8-10 sal HCl	
Ejemplo 8-11 sal HCl			

[Tabla 4-2]

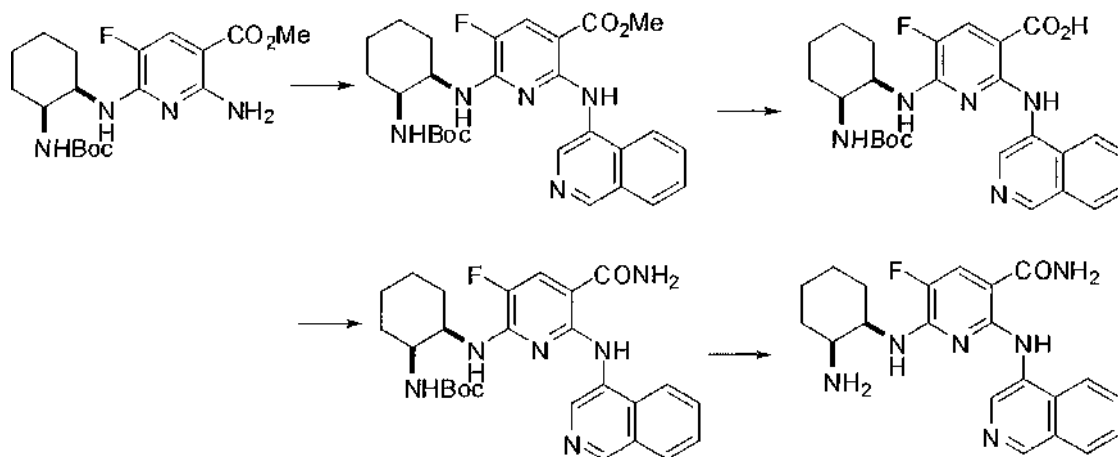
Tabla 4-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H.	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 8-1 sal HCl	6-((2-aminoetil) amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,66 (s, 1H), 8,00-7,88 (m, 5H), 7,40-7,12 (m, 2H), 6,81 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 6,11 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 3,73 (s, 6H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H).	350 (M+H) 348 (M-H)
Ejemplo 8-2 sal HCl	6-((2-aminoetil) amino)-2-((3,5-dimetilfenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,51 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,82-7,60 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 4H), 6,60-6,56 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,24 (s, 6H).	318 (M+H)
Ejemplo 8-3 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-(2-metilfenilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,61 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,10 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,30 (s, 3H).	304 (M+H)
Ejemplo 8-4 sal HCl	6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,12 (s, 1H), 9,35-9,30 (m, 1H), 8,99-8,95 (m, 1H), 8,15-8,01 (m, 7H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 4H), 1,52-1,36 (m, 2H).	395 (M+H)
Ejemplo 8-5 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metil-1,3-benzo tiazol-6-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 11,78 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,95-8,00 (m, 6H), 7,36 (dd, 1H, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,33-7,18 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,95-1,38 (m, 8H).	413 (M+H)
Ejemplo 8-6 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,95 (dd, 1H, J = 1,4, 5,4 Hz), 8,72 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 2,4, 9,3 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,75-4,60 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 2,15-1,55 (m, 8H).	395 (M+H)

Ejemplo 8-7 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,88 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,86-7,70 (m, 3H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 1,94-1,32 (m, 8H).	412 (M+H)
Ejemplo 8-8 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((3-clorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,77 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,87-7,72 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 1,94-1,37 (m, 8H).	376 (M-H)
Ejemplo 8-9 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((3,5-diclorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,91 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,93-7,82 (m, 4H), 7,66 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 7,46-7,32 (m, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 1,96-1,36 (m, 8H).	413 (M+H), 415 (M+H)
Ejemplo 8-10 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((3,4-diclorofenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,86 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,00-7,81 (m, 4H), 7,96 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,01-6,94 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 1,98-1,38 (m, 8H).	413 (M+H), 415 (M+H)
Ejemplo 8-11 sal HCl	6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,20 (s, 1H), 9,40-9,34 (m, 1H), 8,97-8,92 (m, 1H), 8,10-7,96 (m, 7H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,44 (s a, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H).	341 (M+H), 339 (M-H)

Ejemplo 9

[Fórmula 493]



5

1ª etapa

Se añadieron 4-bromoisoquinolina (65 mg), carbonato de cesio (170 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29 mg) y Xantphos (36 mg) a una solución de 1,4-dioxano (2,1 ml) que contenía 2-amino-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino-5-fluoronicotinato de metilo (80 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. Se retiró por filtración materia insoluble y se lavó la torta de filtro, de filtro con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:0 a 1:2), se añadió diisopropiléter, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo un sólido de color amarillo claro de 6-(*cis*-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolina 4-ilamino)nicotinato de metilo (77 mg).

EM (IEN, m/z): 510 (M+H), 508 (M-H)

20

2ª etapa

Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) que contenía 6-(*cis*-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolina 4-ilamino)nicotinato de metilo (75 mg), seguido de agitación a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo obtenido, se recogió por filtración materia sólida y se lavó con agua y acetato de etilo, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de ácido 6-(*cis*-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolina 4-ilamino)nicotínico (67 mg).

EM (IEN, m/z): 496 (M+H), 494 (M-H)

30

3ª etapa

Se añadieron cloruro de amonio (28 mg), WSC·HCl (75 mg), HOBt·H₂O (60 mg) y diisopropiletilamina (180 μl) a una suspensión de DMF (1,3 ml) que contenía ácido 6-(*cis*-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolina 4-ilamino)nicotínico (65 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se recogió por filtración materia sólida y se lavó con agua y acetato de etilo, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro de *cis*-2-(5-aminocarbonil-3-fluoro-6-(isoquinolina 4-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (47 mg).

RMN ¹H (DMSO- d_6 , -400 MHz) δ : 12,39 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,13 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,40-7,28 (a, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 1,89-1,03 (m, 17H)

EM (IEN, m/z): 495 (M+H), 493 (M-H)

45

4ª etapa

Una mezcla de *cis*-2-(5-aminocarbonil-3-fluoro-6-(isoquinolina 4-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (45 mg) y TFA (0,9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por

destilación a presión reducida (a 40 °C o menos), y se añadieron acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano (34 µl) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió por filtración materia sólida y se lavó con acetato de etilo, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de clorhidrato de 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolin-4-ilamino)nicotinamida (47 mg).

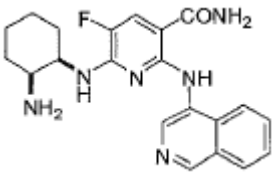
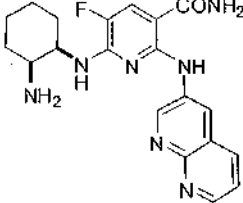
5 (Los datos de RMN ^1H y los datos de EM se muestran en la tabla 5).

Ejemplo 10

10 Los compuestos enumerados en la tabla 5 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 9.

[Tabla 5-1]

Tabla 5-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 10-1 (Ejemplo 9) sal HCl		Ejemplo 10-2 sal HCl	

15

[Tabla 5-2]

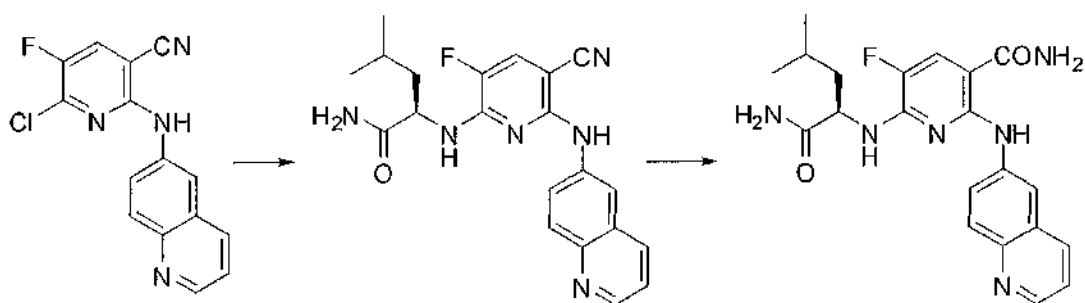
Tabla 5-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ^1H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 10-1 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolin-4-ilamino)nicotinamida	RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9,56 (s, 1H), 9,39-9,33 (m, 1H), 8,48-8,41 (m, 1H), 8,39-8,33 (m, 1H), 8,24-8,09 (m, 3H), 8,04-7,91 (in, 4H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 1,95-1,40 (m, 8H).	393 (M-H)
Ejemplo 10-2 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1,8-naftiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,15 (s, 1H), 9,17 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 8,95 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 8,77 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 8,50-8,45 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,98-7,84 (m, 4H), 7,69 (dd, 1H, J = 4,4, 8,2 Hz), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 1,98-1,40 (m, 8H).	396 (M+H)

Ejemplo 11

20

[Fórmula 494]



1ª etapa

- 5 Se añadieron carbonato cálcico (13,8 mg) y clorhidrato de D-leucinamida (83 mg) a una solución de 1,4-dioxano (1 ml) que contenía 6-cloro-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo (30 mg), seguido de reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua, cloruro sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió diisopropiléter al residuo obtenido, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de (2R)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (33 mg).
- 10 EM (IEN, m/z): 393 (M+H), 391 (M-H)

2ª etapa

- 15 Se añadieron carbonato potásico (35 mg) y una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (29 µl) a una solución de etanol (1 ml) que contenía (2R)-2-(5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-ilamino)-4-metilpentanamida (20 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (29 µl) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.
- 20 Se añadieron agua, cloruro sódico y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se añadió diisopropiléter. Se recogió por filtración materia sólida y se lavó con diisopropiléter, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 6-((2R)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida (8 mg).
- 25 (Los datos de RMN ¹H y los datos de EM se muestran en la tabla 6).

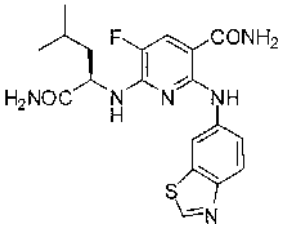
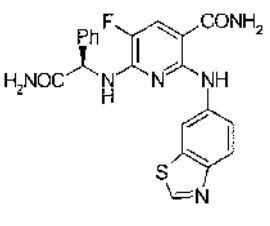
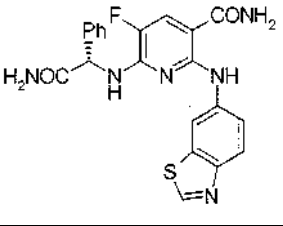
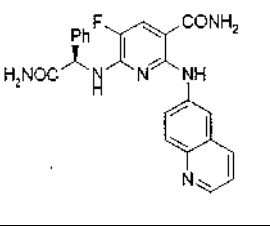
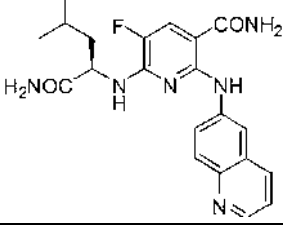
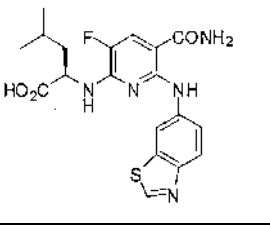
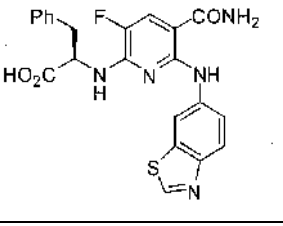
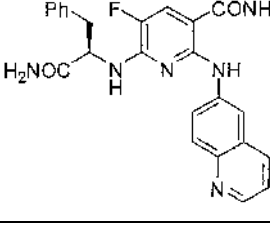
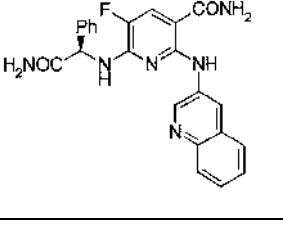
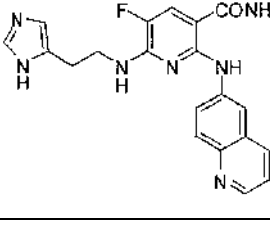
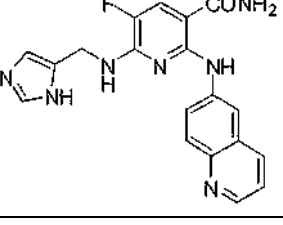
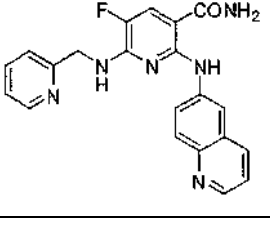
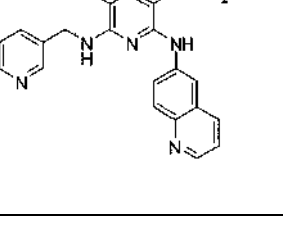
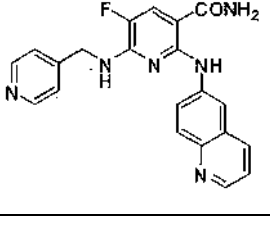
Ejemplo 12

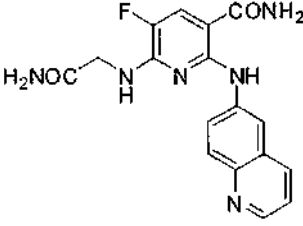
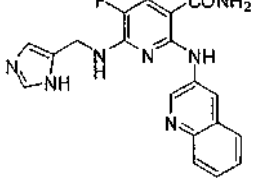
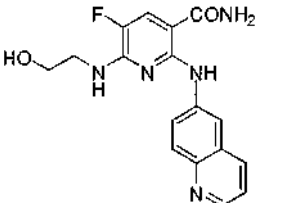
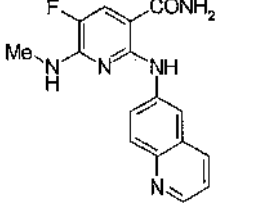
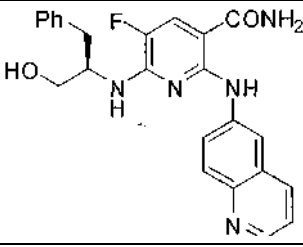
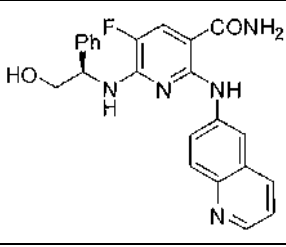
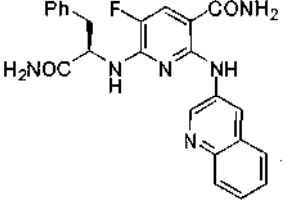
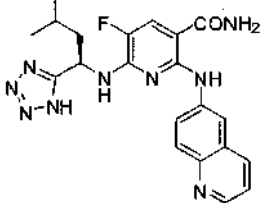
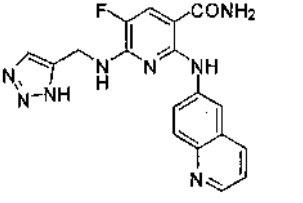
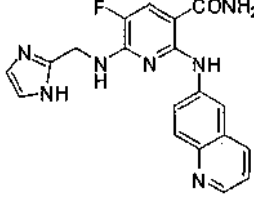
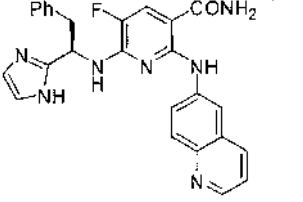
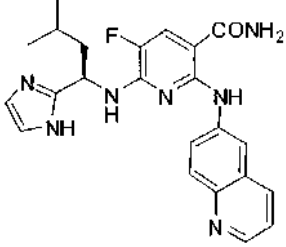
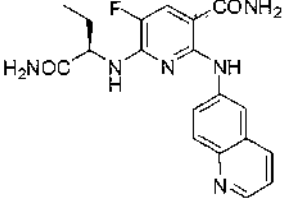
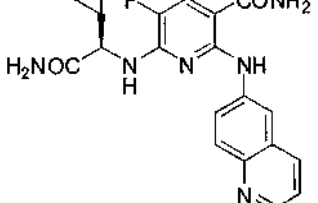
Los compuestos enumerados en la tabla 6 a continuación se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 11.

[Tabla 6-1]

Tabla 6-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 12-1		Ejemplo 12-2	
Ejemplo 12-3		Ejemplo 12-4	

Ejemplo 12-5		Ejemplo 12-6	
Ejemplo 12-7		Ejemplo 12-8	
Ejemplo 12-9 (Ejemplo 11)		Ejemplo 12-10	
Ejemplo 12-11		Ejemplo 12-12	
Ejemplo 12-13		Ejemplo 12-14	
Ejemplo 12-15		Ejemplo 12-16	
Ejemplo 12-17		Ejemplo 12-18	

Ejemplo 12-19		Ejemplo 12-20	
Ejemplo 12-21		Ejemplo 12-22	
Ejemplo 12-23		Ejemplo 12-24	
Ejemplo 12-25		Ejemplo 12-26	
Ejemplo 12-27		Ejemplo 12-28	
Ejemplo 12-29		Ejemplo 12-30	
Ejemplo 12-31		Ejemplo 12-32	

Ejemplo 12-33		Ejemplo 12-34	

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 12-35		(R)-6-((1-amino-3-(1H-imidazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 12-36		(R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-yl)amino)nicotinamida
Ejemplo 12-37		(R)-6-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 12-38		(R)-6-(1-amino-1-oxopentan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il) amino) nicotinamida

[Tabla 6-2]

5 Tabla 6-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 12-1	5-fluoro-6-((2-(1H-imidazol-5-il)etil)amino)-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,14 (s, 1H), 11,86 (s a, 1H), 9,02-8,71 (m, 2H), 8,03-7,75 (m, 3H), 7,73-7,21 (m, 6H), 7,00-6,86 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 2,97-2,80 (m, 2H).	392 (M+H), 390 (M-H)

Ejemplo 12-2	6-((ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,01 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H, J = 1,6, 4,0 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,16-8,07 (m, 1H), 8,00-7,64 (m, 4H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H, J = 4,3, 8,2 Hz), 7,25 (s, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 1H), 0,55-0,41 (m, 2H), 0,39-0,25 (m, 2H).	352 (M+H), 350 (M-H)
Ejemplo 12-3	5-fluoro-6-(((1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida		377 (M+H), 375 (M-H)
Ejemplo 12-4	6-(((1R)-2-amino-2-oxo-1-phenil etil)amino)-2-(1, 3-benzotiazol-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,92 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,02-7,88 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,42-7,26 (m, 7H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,63 (d, 1H, J = 7,3 Hz).	437 (M+H), 435 (M-H)
Ejemplo 12-5	6-(((2R)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il) amino)-2-(1, 3-benzotiazol-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,94 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 2,3, 8,9 Hz), 4,53-4,48 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 3H), 0,91 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,82 (d, 3H, J = 6,3 Hz).	417 (M+H), 439 (M+Na), 415 (M-H)
Ejemplo 12-6	6-(((2R)-1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 9,05 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 1,9, 8,8 Hz), 7,29-7,10 (m, 5H), 5,10-4,40 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 3,14-3,04 (m, 2H).	451 (M+H), 449 (M-H)
Ejemplo 12-7	6-(((1S)-2-amino-2-oxo-1-fenilo etil)amino)-2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 9,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 4H), 5,66 (s, 1H).	437 (M+H), 435 (M-H)
Ejemplo 12-8	6-(((1R)-2-amino-2-oxo-1-fenilet il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,00 (s, 1H), 8,74-8,67 (m, 1H), 8,37-8,28 (m, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,07-7,80 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H, J = 2,4, 9,3 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,52-7,24 (m, 6H), 7,07-6,96 (m, 1H), 5,67 (d, 1H, J = 7,3 Hz).	431 (M+H), 429 (M-H)

Ejemplo 12-9	6-(((2R)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,03 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,47-8,41 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,91-7,76 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H, J = 2,3, 9,0 Hz), 7,52-7,13 (m, 5H), 4,61-4,51 (m, 1H), 1,89-1,64 (m, 3H), 0,92 (d, 3H, J = 6,1 Hz), 0,82 (d, 3H, J = 6,1 Hz).	411 (M+H), 409 (M-H)
Ejemplo 12-10	ácido ((2R)-2-(5-aminocarbonil-6-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-4-metilvalérico	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 9,02 (s, 1H), 8,83 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 2,0, 8,9 Hz), 4,78-4,74 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 3H), 1,01 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,3 Hz).	418 (M+H), 416 (M-H)
Ejemplo 12-11	ácido (2R)-2-((5-aminocarbonil-6-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)-3-fenilpropiónico	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 9,28 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,28-7,16 (m, 5H), 4,85-4,80 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 2H).	452 (M+H), 450 (M-H)
Ejemplo 12-12	6-((2R)-1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,03 (s, 1H), 8,82-8,72 (m, 1H), 8,59-8,45 (m, 2H), 8,00-7,85 (m, 3H), 7,75-7,46 (m, 3H), 7,43-7,10 (m, 8H), 4,76-4,65 (m, 1H), 3,60-3,22 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 3,22-3,10 (m, 1H).	445 (M+H), 443 (M-H)
Ejemplo 3	6-(((1R)-2-amino-2-oxo-1-feniletíl)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,12 (s, 1H), 8,74-8,67 (m, 2H), 8,10-7,84 (m, 5H), 7,66-7,23 (m, 9H), 7,14-7,04 (m, 1H), 5,68 (d, 1H, J = 7,3 Hz).	431 (M+H), 429 (M-H)
Ejemplo 12-14	5-fluoro-6-((2-(1H-imidazol-5-il)etil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,10-12,04 (m, 1H), 11,96-11,80 (m, 1H), 8,70-8,58 (m, 2H), 8,02-8,52 (m, 7H), 7,40-7,16 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 7,6 Hz).	392 (M+H), 390 (M-H)
Ejemplo 12-15	5-fluoro-6-(((1H-imidazol-5-il)metil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,97 (s, 1H), 11,82 (s a, 1H), 8,66 (dd, 1H, J = 1,5, 4,1 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,95-7,55 (m, 6H), 7,39 (dd, 1H, J = 4,1, 8,3 Hz), 7,35-7,15 (s a, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,67-4,60 (m, 2H).	378 (M+H), 376 (M-H)
Ejemplo 12-16	5-fluoro-6-((piridin-2-ilmetil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,97 (s, 1H), 8,69-8,63 (m, 1H), 8,61-8,56 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,14-7,94 (m, 3H), 7,90-7,68 (m, 3H), 7,53-7,19 (m, 5H), 4,83 (d, 2H, J = 5,9 Hz).	389 (M+H), 387 (M-H)

Ejemplo 12-17	5-fluoro-6-((piridin-3-ilmetil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,95 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H, J = 1,7, 4,2 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,03 (t, 1H, 6,1 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,88-7,72 (m, 4H), 7,65 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,42-7,24 (m, 3H), 4,75 (d, 2H, J = 6,1 Hz).	389 (M+H), 387 (M-H)
Ejemplo 12-18	5-fluoro-6-((piridin-4-ilmetil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,93 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H, J = 1,7, 4,1 Hz), 8,54-8,46 (m, 2H), 8,07 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,04 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,88-7,76 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H, J = 2,4, 9,3 Hz), 7,42-7,24 (m, 4H), 4,74 (d, 2H, J = 6,1 Hz).	389 (M+H), 387 (M-H)
Ejemplo 12-19	6-((2-amino-2-oxo-etil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,02 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,98-7,75 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J = 4,3, 8,4 Hz), 7,38-7,19 (m, 2H), 4,00 (d, 2H, J = 6,1 Hz).	355 (M+H), 353 (M-H)
Ejemplo 12-20	5-fluoro-6-(((1H-imidazol-5-il)metil)amino)-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,04 (s, 1H), 8,84-8,77 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,92-7,73 (m, 4H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,30 (s a, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,66 (d, 2H, J = 5,6 Hz).	378 (M+H), 376 (M-H)
Ejemplo 12-21	5-fluoro-6-((2-hidroxietil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,65 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,62 (dd, 1H, J = 1,7, 4,4 Hz), 8,30-8,24 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 4,4, 8,3 Hz), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,78-3,73 (m, 2H).	342 (M+H), 340 (M-H)
Ejemplo 12-22	5-fluoro-6-(metilamino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,57 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,55-8,49 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 2,3, 9,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 4,4, 8,3 Hz), 3,06 (s, 3H).	312 (M+H), 310 (M-H)

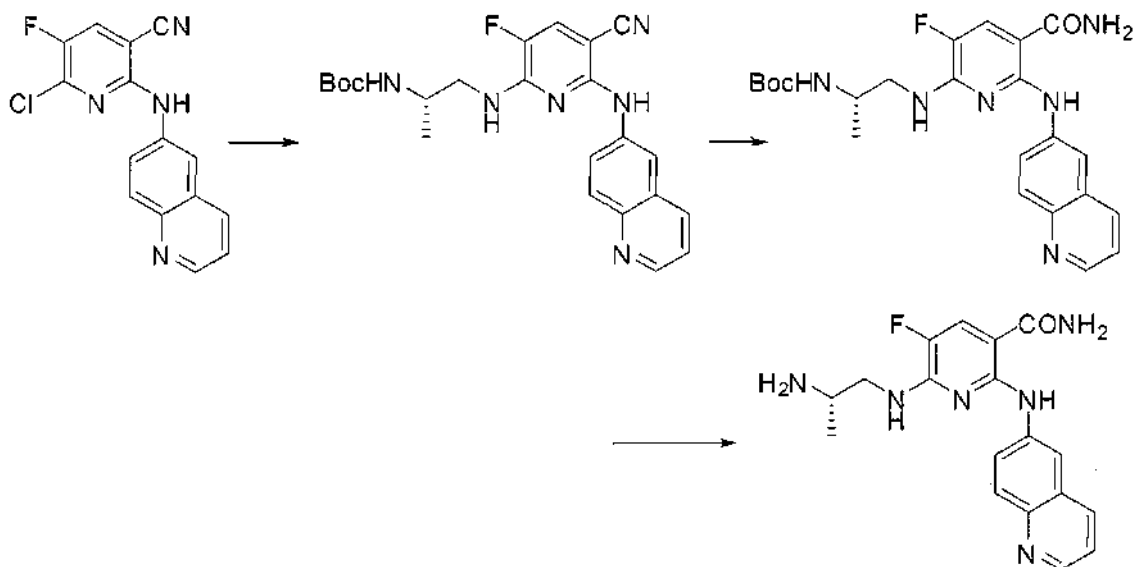
Ejemplo 12-23	6-(((2R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino) nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,64 (dd, 1H, J = 1,7, 4,4 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 2,3, 9,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,41 (dd, 1H, 4,4, 8,3 Hz), 7,32-7,14 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,70 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,02 (dd, 1H, J = 7,1, 13,4 Hz), 2,90 (dd, 1H, J = 7,3, 13,4 Hz).	430 (M-H)
Ejemplo 12-24	5-fluoro-6-(((1R)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,63-8,60 (m, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,26-7,20 (m, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 2H).	418 (M+H), 416 (M-H)
Ejemplo 12-25	6-(((2R)-1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,08 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,70 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,13-8,03 (m, 1H), 8,00-7,75 (m, 3H), 7,67-7,50 (m, 3H), 7,40-7,10 (m, 8H), 4,77-4,67 (m, 1H), 3,40-3,21 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 3,21-3,09 (m, 1H).	445 (M+H), 443 (M-H)
Ejemplo 12-26	5-fluoro-6-(((1R)-3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,93 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H, J = 1,7, 4,2 Hz), 8,28-8,16 (m, 2H), 8,04-7,67 (m, 5H), 7,50 (dd, 1H, J = 2,3, 8,9 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 4,2, 8,3 Hz), 7,39-7,23 (m, 1H), 5,75-5,65 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H), 0,91 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,84 (d, 3H, J = 6,5 Hz).	436 (M+H), 434 (M-H)
Ejemplo 12-27	5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)-6-(((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,97 (s, 1H), 10,24-10,15 (m, 1H), 8,71-8,62 (m, 1H), 8,48-8,40 (m, 1H), 8,10-7,53 (m, 7H), 7,44-7,18 (m, 2H), 4,78 (d, 2H, J = 5,6 Hz).	379 (M+H), 377 (M-H)
Ejemplo 12-28	5-fluoro-6-(((1H-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,96 (s, 1H), 11,76 (s a, 1H), 8,64 (dd, 1H, J = 1,5, 4,2 Hz), 8,39 (d, H, J = 2,4 Hz), 8,22-8,14 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,86-7,66 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 4,2, 8,3 Hz), 7,28 (s a, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,73 (d, 2H, J = 5,9 Hz),	378 (M+H), 376 (M-H)
Ejemplo 12-29	5-fluoro-6-(((1R)-1-(1H-imidazo 1-2-il)-2-feniletil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida		468 (M+H), 466 (M-H)

Ejemplo 12-30	5-fluoro-6-(((1R)-1-(1H-imidazo 1-2-il)-3-metilbutil)amino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₈ , 400 MHz) δ: 11,95 (s, 1H), 11,69 (s a, 1H), 8,74-8,47 (m, 2H), 8,39 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,00-7,71 (m, 3H), 7,68-7,19 (m, 4H), 7,12-6,76 (m, 2H), 5,64-5,47 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,70-1,51 (m, 1H), 0,87 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 0,80 (d, 3H, J = 6,4 Hz).	434 (M+H), 432 (M-H)
Ejemplo 12-31	6-(((2R)-1-amino-1-oxobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,56-8,50 (m, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,41-8,37 (m, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 4,2, 8,3 Hz), 4,44 (dd, 1H, J = 4,2, 8,3 Hz), 2,06-1,76 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 3H).	383 (M+H), 381 (M-H)
Ejemplo 12-32	6-(((2R)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,56-8,52 (m, 1H), 8,44-8,40 (m, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,04-0,90 (m, 6H).	397 (M+H), 395 (M-H)
Ejemplo 12-33	6-(((2R)-1-amino-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,66-8,62 (m, 1H), 8,47-8,37 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,76-7,66 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H, J = 6,0, 13,5 Hz), 2,79 (dd, 1H, J = 7,3, 13,5 Hz).	485 (M+Na), 461 (M-H)
Ejemplo 12-34	6-(((2R)-1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,64 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H, J = 4,4, 8,5 Hz), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 2H), 5,00-4,70 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 3,71 (s, 3H), 3,34-3,20 (m, 1H), 3,30-3,20 (1H, superpuesto con pico de CH ₃ OH).	475 (M+H), 473 (M-H)

Número	sal	disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 12-35	libre				435	433	
Ejemplo 12-36	libre				369	367	
Ejemplo 12-37	libre				411	409	
Ejemplo 12-38	libre				397	395	

Ejemplo 13

[Fórmula 495]



5

1ª etapa

Se añadieron ((2S)-1-aminopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (63 mg) y carbonato potásico (139 mg) a una solución de 1,4-dioxano (2 ml) que contenía 6-cloro-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo (60 mg), seguido de reflujo durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El producto resultante se sometió a extracción con acetato de etilo tres veces. Los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, y se obtuvo de esa manera una materia oleosa incolora (50 mg).

2ª etapa

Se añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (573 µl) y una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (65 µl) a una solución de etanol (1 ml) que contenía materia oleosa incolora (50 mg) obtenida en la 1ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se le añadió a la mezcla de reacción, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo claro.

3ª etapa

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano a una suspensión de metanol (1 ml) y cloroformo (1 ml) que contenía el sólido de color amarillo claro obtenido en la 2ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se añadieron metanol y acetato de etilo a la mezcla de reacción, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color naranja de 6-((2S)-2-aminopropilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida (28 mg). (Los datos de RMN ¹H y los datos de EM se muestran en la tabla 7).

Ejemplo 14

Los compuestos enumerados en la tabla 7 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 13.

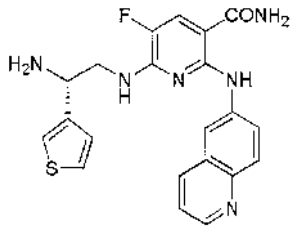
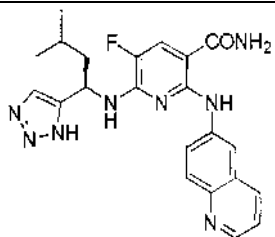
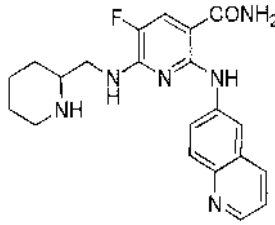
5 [Tabla 7-1]

Tabla 7-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 14-1 sal HCl		Ejemplo 14-2 sal HCl	
Ejemplo 14-3 sal HCl		Ejemplo 14-4 sal HCl	
Ejemplo 14-5 sal HCl		Ejemplo 14-6 sal HCl	
Ejemplo 14-7 sal HCl		Ejemplo 14-8 sal HCl	
Ejemplo 14-9 (Ejemplo 13) sal HCl		Ejemplo 14-10 sal HCl	

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 14-11		6-((2-amino-2-metilpropil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 14-12		6-((1-amino-2-metilpropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 14-13		6-((2-amino-2-ciclopropiletil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 14-14		6-((1-aminociclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 14-15		(S)-6-((2-amino-3,3-dimetilbutil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 14-16		6-((2-amino-3,3,3-trifluoropropil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 14-17		(R)-6-((2-amino-2-(piridin-2-il)etil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 14-18		(S)-6-((2-amino-2-(piridin-3-il)etil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 14-19		(S)-6-((2-amino-2-(tiofeno-3-il)etil)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 14-20		(R)-5-fluoro-6-((3-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)butil)amino)-2-(quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 14-21		5-fluoro-6-((2-piperidin-2-ilmetil)amino)-2-(quinolin-6-il)amino)nicotinamida

[Tabla 7-2]

Tabla 7-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 14-1 sal HCl	6-(((2S)-2-aminobutil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,94 (dd, 1H, J = 1,4, 5,3 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,29 (dd, 1H, J = 2,3, 9,3 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,01 (dd, 1H, J = 4,0, 14,6 Hz), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 1,85-1,62 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	369 (M+H)
Ejemplo 14-2 sal HCl	6-(((2S)-2-amino-3-metilbutil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,96 (dd, 1H, J = 1,4, 5,5 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,31 (dd, 1H, J = 2,4, 9,3 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,02 (dd, 1H, J = 3,7, 14,4 Hz), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,05-1,00 (m, 6H).	383 (M+H)

Ejemplo 14-3 sal HCl	6-(((2S)-2-amino-3-fenilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,96-8,89 (a, 2H), 8,57 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,27 (dd, 1H, J = 2,3, 9,3 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,16-7,01 (m, 5H), 4,02-3,74 (m, 3H), 3,11-2,89 (m, 2H).	431 (M+H)
Ejemplo 14-4 sal HCl	6-(((2R)-2-aminobutil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,95 (dd, 1H, J = 1,3, 5,4 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 2,3, 9,3 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,01 (dd, 1H, J = 4,0, 14,4 Hz), 3,76-3,64 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 1,87-1,62 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7,6 Hz).	369 (M+H)
Ejemplo 14-5 sal HCl	6-(((2S)-2-amino-2-feniletíl) amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,89 (dd, 1H, J = 1,4, 5,4 Hz), 8,70 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,20-8,00 (m, 3H), 7,89 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,47-7,26 (m, 5H), 4,70 (dd, 1H, J = 3,3, 10,0 Hz), 4,33 (dd, 1H, J = 3,6, 14,5 Hz), 4,09-4,00 (m, 1H).	417 (M+H)
Ejemplo 14-6 sal HCl	6-(((2R)-2-amino-3-metoxipropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,95 (dd, 1H, J = 1,4, 5,4 Hz), 8,83 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,22 (dd, 1H, J = 2,3; 9; 3 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 3,92-3,59 (m, 5H), 3,38 (s, 3H).	385 (M+H)
Ejemplo 14-7 sal HCl	5-fluoro-6-((3R)-pirrolidin-3-ilamino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,12 (s, 1H), 8,92-8,84 (m, 1H), 8,72-8,56 (m, 2H), 8,30-8,14 (m, 3H), 8,10-8,00 (m, 3H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,76-7,66 (m, 1H), 7,52-7,36 (m, 1H), 4,08-3,80 (m, 5H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H).	367 (M+H), 365 (M-H)

Ejemplo 14-8 sal HCl	5-fluoro-6-((3S)-pirrolidin-3-ilamino)-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,21 (s, 1H), 9,00-8,92 (m, 1H), 8,89-8,78 (m, 1H), 8,78-8,72 (m, 1H), 8,40-8,23 (m, 3H), 8,20-7,90 (m, 4H), 7,88-7,76 (m, 1H), 7,56-7,37 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 5H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H).	367 (M+H), 365 (M-H)
Ejemplo 14-9 sal HCl	6-(((2S)-2-aminopropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,01 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,94 (dd, 1H, J = 1,3, 5,4 Hz), 8,69 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,28 (dd, 1H, J = 2,3, 9,3 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 3,95 (dd, 1H, J = 2,8, 12,8 Hz), 3,78-3,62 (m, 2H), 1,37 (d, 3H, J = 6,3 Hz).	355 (M+H)
Ejemplo 14-10 sal HCl	6-(((2S)-2-amino-4-metilpentil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,04 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,96 (dd, 1H, J = 1,3, 5,4 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,26 (dd, 1H, J = 2,3, 9,2 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,03 (dd, 1H, J = 3,0, 14 Hz), 3,68-3,53 (m, 2H), 1,72-1,41 (m, 3H), 0,70 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,63 (d, 3H, J = 6,5 Hz).	397 (M+H)

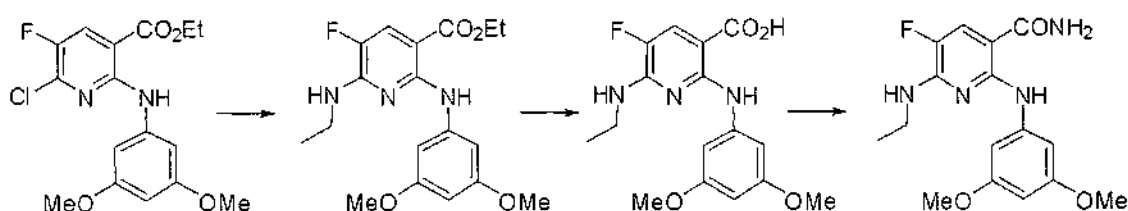
Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 14-11	HCl				369	367	0,53
Ejemplo 14-12	HCl				369	367	0,59
Ejemplo 14-13	HCl				381	379	0,57
Ejemplo 14-14	HCl				367	365	0,54
Ejemplo 14-15	HCl				397	395	0,62
Ejemplo 14-16	libre				410	408	0,82
Ejemplo 14-17	HCl				418	416	0,59
Ejemplo 14-18	HCl				418	416	0,55
Ejemplo 14-19	HCl				423	421	0,63
Ejemplo 14-20	libre	CD ₃ OD	400 MHz	δ: 8,62 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4 Hz), 8,56-8,18 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,80-7,58 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H, J = 4,4, 8,3 Hz), 5,80-5,70 (m, 1H), 2,02-1,70 (m, 3H), 0,97 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,5 Hz)	436	433	

Ejemplo 14-21	HCl	CD ₃ OD	400 MHz	δ: 9,06 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,98-8,92 (m, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,32 (dd, 1H, J = 2,2, 9,3 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 5,4, 8,5 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,10-1,30 (m, 7H)	395	393	

Ejemplo 15

[Fórmula 496]

5



1ª etapa

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

2-(3,5-dimetoxifenilamino)-6-etilamino-5-fluoronicotinato de etilo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10,47 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 6,16 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,30 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,79 (s, 6H), 3,68-3,59 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,31 (d, 3H, J = 7,2 Hz)

15

2ª y 3ª etapas

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª y 4ª etapas del Ejemplo 7.

20

2-(3,5-dimetoxifenilamino)-6-(etilamino)-5-fluoronicotinamida

(Los datos de RMN ¹H y IEN-EM se muestran en la tabla 8).

Ejemplo 16

25

Los compuestos enumerados en la tabla 8 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 15.

[Tabla 8-1]

30 Tabla 8-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 16-1 (Ejemplo 15)		Ejemplo 16-2	

Ejemplo 16-3		Ejemplo 16-4	
Ejemplo 16-5		Ejemplo 16-6	
Ejemplo 16-7		Ejemplo 16-8	
Ejemplo 16-9		Ejemplo 16-10	
Ejemplo 16-11		Ejemplo 16-12	
Ejemplo 16-13		Ejemplo 16-14	
Ejemplo 16-15		Ejemplo 16-16	
Ejemplo 16-17		Ejemplo 16-18	
Ejemplo 16-19 (*)		Ejemplo 16-20 (*)	

Ejemplo 16-21 (*)		Ejemplo 16-22 (*)	
Ejemplo 16-23		Ejemplo 16-24	

[Tabla 8-2]

Tabla 8-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 16-1	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-6-(etilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,70 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,87 (t, 2H, J = 2,2 Hz), 6,07 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,71 (s, 6H), 3,45 (dt, 2H, J = 7,1 Hz, 12,8 Hz), 1,17 (t, 3H, J = 7,1 Hz).	335 (M+H)
Ejemplo 16-2	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoro-6-(isopropilamino)nicotinamida ₄	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,67 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,07 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 1,20 (d, 6H, J = 6,5 Hz).	349 (M+H)
Ejemplo 16-3	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-6-(etil(metil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,53 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,08 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 3,71 (s, 6H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 3H), 1,15 (t, 3H, J = 7,0 Hz).	349 (M+H)
Ejemplo 16-4	6-((4-(1E)-3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)bencil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,66 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,54-7,27 (a, 6H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,60-6,50 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,75-4,64 (m, 2H), 3,62 (s, 6H).	466 (M+H)
Ejemplo 16-5	6-((2-amino-2-oxoetil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,61 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 6,01 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 4,09 (s, 2H), 3,67 (s, 6H).	362 (M-H)

Ejemplo 16-6	6-(ciclohexilamino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,61 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,74-7,56 (m, 1H), 7,20-7,05 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,11 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,43-1,26 (m, 4H), 1,20-1,07 (m, 1H).	387 (M-H)
Ejemplo 16-7	6-(bencilamino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₀ , 400 MHz) δ: 11,68 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,28 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,05 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,68 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,60 (s, 6H).	EM (DART, m/z) 397 (M+H)
Ejemplo 16-8	6-((ciclopropilmetil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,52 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 6,00 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 3,68 (s, 6H), 3,33 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 1,16-1,06 (m, 1H), 0,43-0,39 (m, 2H), 0,20-0,16 (m, 2H).	359 (M-H)
Ejemplo 16-9	6-((2-amino-2-oxo-1-fenilet)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,61 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 7,48-7,32 (m, 3H), 7,26-7,16 (m, 2H), 6,69 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,07 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 5,70 (s, 1H), 3,68 (s, 6H).	440 (M+H), 438 (M-H)
Ejemplo 16-10	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-6-(dimetilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,57 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 7,81 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 6,83 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,09 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,72 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).	335 (M+H)
Ejemplo 16-11	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoro-6-((2-(1H-imidazol-5-il)etil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,90 (s a, 1H), 11,72 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,69 (s a, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,87 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,83 (s, 1H), 6,06 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,70-3,62 (m, 8H), 2,83 (t, 2H, J = 7,4 Hz).	401 (M+H), 399 (M-H)
Ejemplo 16-12	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoro-6-(prop-2-in-1-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,73 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,84-7,64 (m, 2H), 7,23 (s a, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,09 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,20 (dd, 2H, J = 2,3, 5,9 Hz), 3,75 (s, 6H), 3,08 (t, 1H, J = 2,3 Hz).	EM (DART, m/z) : 345 (M+H)
Ejemplo 16-13	6-(bencil(metil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,53 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 7,35-7,21 (m, 5H), 6,76 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,05 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,81 (s, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,14-3,11 (m, 3H).	411 (M+H)

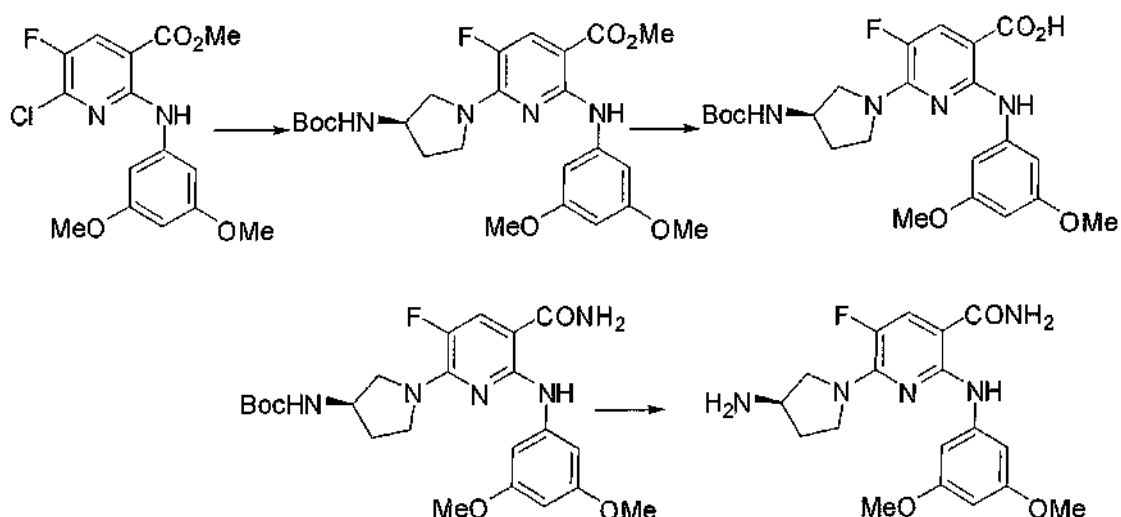
Ejemplo 16-14	6-((2-aminobenzil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,71 (s, 1H), 7,87 (d, 2H, J = 12,7 Hz), 7,81-7,48 (m, 2H), 7,32-6,76 (m, 5H), 6,64-6,54 (m, 1H), 6,50-6,39 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 4,99 (s a, 2H), 4,50 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,60 (s, 6H).	EM (DART, m/z): 412 (M+H)
Ejemplo 16-15	6-((4-aminobenzil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,71 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,80-7,56 (m, 2H), 7,30-6,97 (m, 3H), 6,86 (d, 2H, J = 2,0 Hz), 6,46 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,12-6,01 (m, 1H), 4,92 (s a, 2H), 4,50 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,63 (s, 6H).	EM (DART, /z): 412 (M+H)
Ejemplo 16-16	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoro-6-(((1H-indol-2-il)metil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,69 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 7,98-7,62 (m, 3H), 7,46-7,10 (m, 3H), 7,07-6,81 (m, 4H), 6,33-6,27 (m, 1H), 6,07-6,02 (m, 1H), 4,82 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,59 (s, 6H).	EM (DART, m/z) 436 (M+H)
Ejemplo 16-17	6-(((1R)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,60 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,80-7,26 (m, 9H), 7,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,69 (d, 2H, J = 2,0 Hz), 6,14-6,10 (m, 1H), 5,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,73 (s, 6H).	440 (M+H)
Ejemplo 16-18	6-(((1S)-2-amino-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida		440 (M+H), 438 (M-H)
Ejemplo 16-19 (*)	6-anilino-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,42 (s, 1H), 9,18-9,14 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,94-7,78 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 6,11 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 3,57 (s, 6H),	383 (M+H)
Ejemplo 16-20 (*)	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoro-6-(piridin-4-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,30 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,29-8,24 (m, 2H), 8,12 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,06-7,94 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 1H), 6,68 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,21 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,65 (s, 6H).	384 (M+H)

Ejemplo 16-21 (*)	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoro-6-(piridin-2-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,35 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,74 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,16 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,64 (s, 6H).	384 (M+H)
Ejemplo 16-22 (*)	2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoro-6-(piridin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,38 (s, 1H), 9,41-9,37 (m, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,21 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 4,7 Hz), 8,15 (ddd, 1H, J = 1,5 Hz, 2,6 Hz, 8,3 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,98-7,86 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 4,7 Hz, 8,3 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 6,12 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 3,57 (s, 6H).	384 (M+H)
Ejemplo 16-23	6-(2-(aminocarbonil)piperidin-1-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida		416 (M-H)
Ejemplo 16-24	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoro-6-(3-oxopiperazin-1-il)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,71 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 6,04 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 4,23 (s, 2H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,40-3,34 (m, 2H).	412 (M+Na), 388 (M-H)

Ejemplo 17

[Fórmula 497]

5



1st, 2ª y 3ª etapas

- 10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo 15. ((3R)-1-(5-carbamoyl-6-(3,5-dimetoxifenilamino)-3-fluoropiridin-2-il)pírrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,66 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 14,8 Hz), 7,76 (s a, 1H), 7,30-7,14 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,10-6,05 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,91-3,73 (m, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

EM (IEN, m/z): 476 (M-H), 474 (M-H)

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo 1.

5 6-((3R)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida

(Los datos de RMN ¹H y IEN-EM se muestran en la tabla 9).

Ejemplo 18

10

Los compuestos enumerados en la tabla 9 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 17.

[Tabla 9-1]

15 Tabla 9-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 18-1 sal HCl		Ejemplo 18-2 (Ejemplo 17) sal HCl	

[Tabla 9-2]

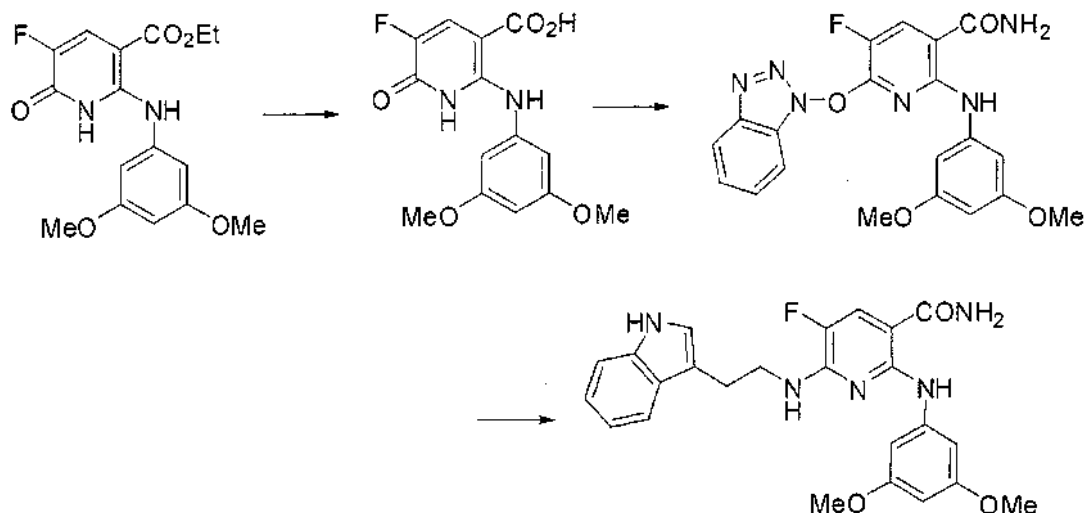
Tabla 9-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 18-1 sal HCl	6-((3S)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,65 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,95 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 7,82 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 6,84 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,10 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,98-3,76 (m, 5H), 3,73 (s, 6H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H).	376 (M+H)
Ejemplo 18-2 sal HCl	6-((3E)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,64 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,95 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 7,82 (s a, 1H), 7,27 (s a, 1H), 6,84 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,10 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,97-3,75 (m, 5H), 3,73 (s, 6H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H).	376 (M+H)

20

Ejemplo 19

[Fórmula 498]



5

1ª etapa

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

10

ácido 2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,37 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 6,80-6,70 (a, 2H), 6,26-6,20 (a, 1H), 3,75 (s, 6H)

EM (IEN, m/z): 309 (M+H), 331 (M+Na), 307 (M-H)

15

2ª etapa

Una mezcla de ácido 2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (200 mg), WSC·HCl (312 mg), HOBt·H₂O (249 mg) y DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió agua de amoníaco al 25 % (1 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7:3 a 1:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de 6-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida (109 mg).

25

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11,30 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 8,30 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,90-7,76 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 5,96-5,91 (m, 1H), 5,88 (d, 2H, $J = 2,2$ Hz), 3,51 (s, 6H)

EM (IEN, m/z): 425 (M+H), 423 (M-H)

3ª etapa

30

Se añadieron carbonato potásico (27 mg) y triptamina (32 mg) a una solución de N-metilpirrolidona (1 ml) que contenía 6-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida (41 mg), seguido de agitación a 90 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron carbonato potásico (14 mg) y triptamina (16 mg), seguido de agitación a 90 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadieron agua, cloruro sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 10:0 a 20:1), se añadió diisopropiléter, se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color pardo claro de 2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoro-6-(2-(1H-indolo-3-il)etilamino)nicotinamida (19 mg).

40

(Los datos de RMN ^1H y IEN-EM se muestran en la tabla 10).

Ejemplo 20

Los compuestos enumerados en la tabla 10 a continuación se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 19.

45

[Tabla 10-1]

Tabla 10-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 20-1		Ejemplo 20-2 (Ejemplo 19)	

[Tabla 10-2]

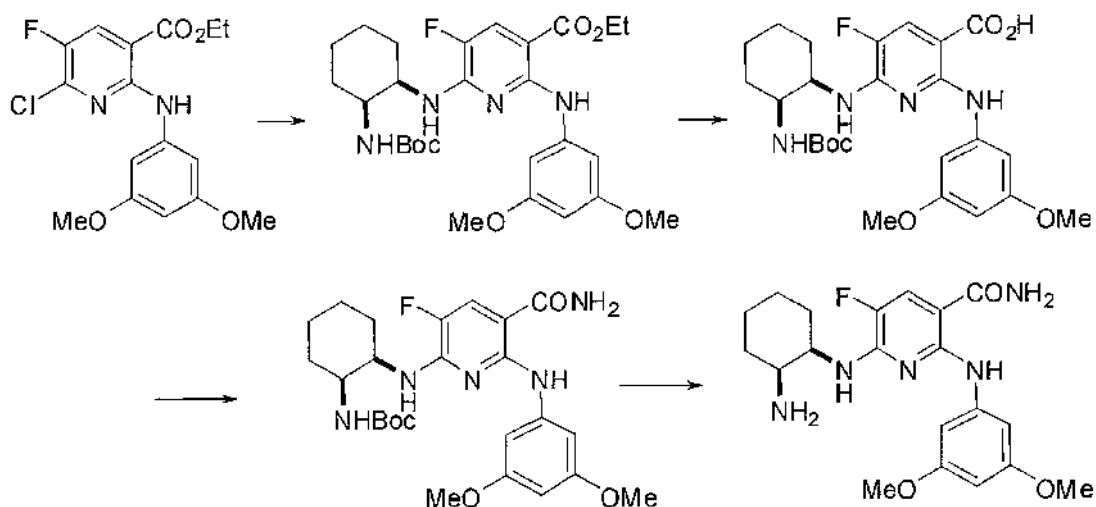
5

Tabla 10-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 20-1	6-(ciclopropil(metil)amino)-2-((3, 5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,5 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 7,84 (s a, 1H), 7,29 (s a, 1H), 6,88 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,09 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,71 (s, 6H), 3,13 (d, 3H, J = 1,0 Hz), 3,02-2,96 (m, 1H), 0,84-0,76 (m, 2H), 0,70-0,62 (m, 2H).	359 (M-H)
Ejemplo 20-2	2-((3, 5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoro-6-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,71 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,92-7,46 (m, 3H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,28-6,91 (m, 4H), 6,87 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,05 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,80-3,55 (m, 8H), 3,03 (t, 2H, J = 7,7 Hz).	EM (DART, m/z) 450 (M+H)

Ejemplo 21

10 [Fórmula 499]



1ª etapa

15

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo 15.
6-(cis-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinato de etilo

EM (IEN, m/z): 533 (M+H), 531 (M-H)

2ª, 3ª y 4ª etapas

- 5 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y 3ª etapas del Ejemplo 15 y la 1ª etapa del Ejemplo. 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida (Los datos de RMN ¹H y IEN-EM se muestran en la tabla 11).

Ejemplo 22

10

Los compuestos enumerados en la tabla 11 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 21.

[Tabla 11-1]

15 Tabla 11-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 22-1 sal HCl		Ejemplo 22-2 sal HCl	
Ejemplo 22-3 (Ejemplo 21) sal HCl		Ejemplo 22-4 sal HCl	
Ejemplo 22-5 sal HCl		Ejemplo 22-6 sal HCl	
Ejemplo 22-7 sal HCl		Ejemplo 22-8	

[Tabla 11-2]

Tabla 11-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 22-1 sal HCl	6-((3-aminopropil)amino)-2-(3,5 - dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,70 (s, 1H), 7,92-7,60 (m, 3H), 7,85 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,45-7,37 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H).	364 (M+H)

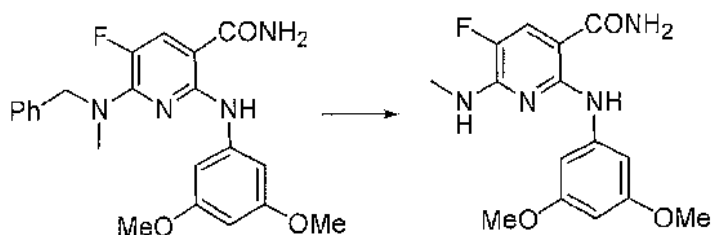
Ejemplo 22-2 sal HCl	6-((4-aminobutil)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,71 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,80-7,64 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 6,10 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,73 (s, 6H), 3,56-3,42 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 4H).	376 (M+H)
Ejemplo 22-3 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,58 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,32-7,16 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,75 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 6,13 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,68-3,60 (m, 1H), 1,93-1,30 (m, 8H).	404 (M+H)
Ejemplo 22-4 sal HCl	6-(((1S,2R)-2-aminociclohexil)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,59 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,84-7,70 (m, 3H), 7,32-7,19 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,76 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,14 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,68-3,60 (m, 1H), 1,92-1,33 (m, 8H).	404 (M+H)
Ejemplo 22-5 sal HCl	6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,59 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,31-7,19 (m, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,76 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,14 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,68-3,62 (m, 1H), 1,92-1,34 (m, 8H).	402 (M+H)
Ejemplo 22-6 sal HCl	6-(((1R,2R)-2-aminociclohexil)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,61 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 3H), 7,89 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,79 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,14 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,15-2,03 (a, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,51-1,19 (m, 4H).	404 (M+H)
Ejemplo 22-7 sal HCl	6-((4-aminociclohexil)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,65 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,87-7,81 (m, 3H), 6,81 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,11 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 6H).	404 (M+H)

Ejemplo 22-8	2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-5-fluoro-6-(metilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,72 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,93 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,08 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,72 (s, 6H), 2,95 (d, 3H, J = 4,5 Hz).	321 (M+H)

Ejemplo 23

[Fórmula 500]

5



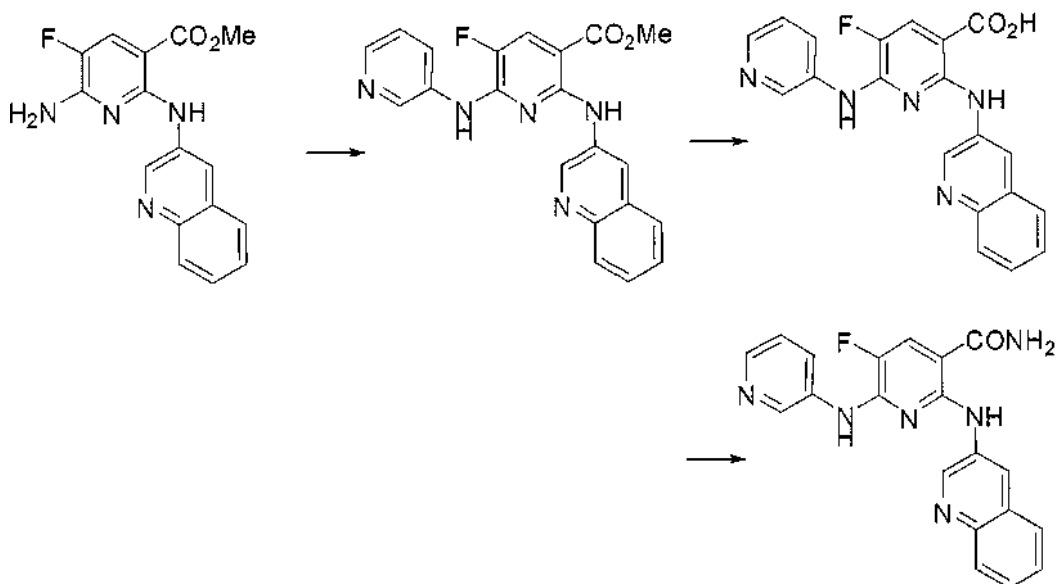
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 9. 2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoro-6-(metilamino)nicotinamida

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,72 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,93 (t, 2H, J = 2,2 Hz), 6,08 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,72 (s, 6H), 2,95 (d, 3H, J = 4,5 Hz)
EM (IEN, m/z): 321 (M+H)

Ejemplo 24

15

[Fórmula 501]



20 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo 1
5-fluoro-6-(piridin-3-ilamino)-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinato de metilo

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª y 2ª etapas del Ejemplo de referencia 27 o la 3ª y 4ª etapas del Ejemplo 7.

25 5-fluoro-6-(piridin-3-ilamino)-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida
(Los datos de RMN ¹H y IEN-EM se muestran en la tabla 12).

Ejemplo 25

Los compuestos enumerados en la tabla 12 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 24.

5 [Tabla 12-1]

Tabla 12-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 25-1		Ejemplo 25-2 (Ejemplo 24)	

[Tabla 12-2]

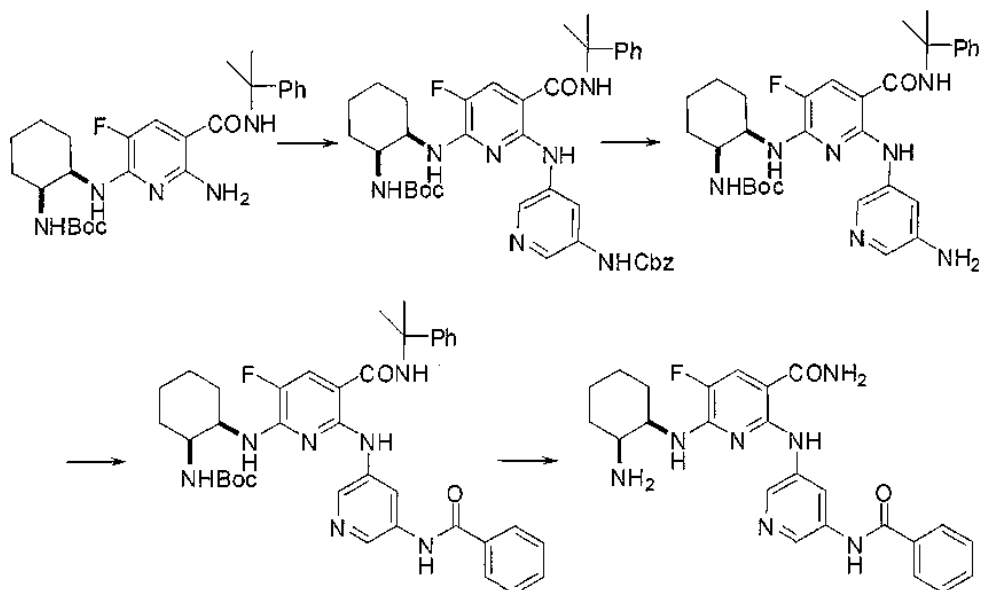
10 Tabla 12-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 25-1	5-fluoro-6-((piridin-3-ilamino)-2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,71 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 8,04-7,90 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,54-7,40 (m, 1H), 7,40 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,27-7,18 (m, 2H).	392 (M+H)
Ejemplo 25-2	5-fluoro-6-((piridin-3-ilamino)- 2-(quinolin-3-ilamino) nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,01 (s, 1H), 9,54-9,50 (m, 1H), 8,84 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,58-7,47 (m, 4H), 7,28 (dd, 1H, J = 4,6 Hz, 8,2 Hz).	375 (M+H)

Ejemplo 26

[Fórmula 502]

15



1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo 3.

(5-(6-(cis-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-5-fluoro-3-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)carbamato de bencilo

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,18 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,20-8,08 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 9H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,69-6,61 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 1,80-1,10 (m, 23H)
EM (IEN, m/z): 712 (M+H), 710 (M-H)

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 53.

cis-2-(6-(5-aminopiridin-3-ilamino)-3-fluoro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,99 (s, 1H), 8,16-8,04 (m, 3H), 7,51 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,59-6,53 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 1,84-1,11 (m, 23H)
EM (IEN, m/z): 578 (M+H), 576 (M-H)

3ª y 4ª etapas

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

6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(5-benzoilaminopiridin-3-ilamino)-5-fluoronicotinamida

(Los datos de RMN ¹H y los datos de EM se muestran en la tabla 13).

Ejemplo 27

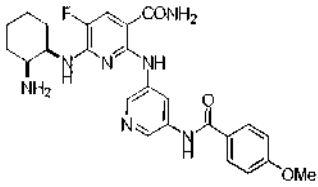
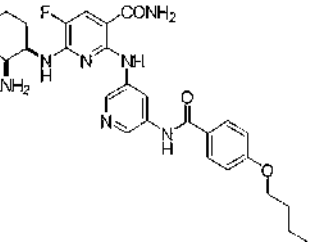
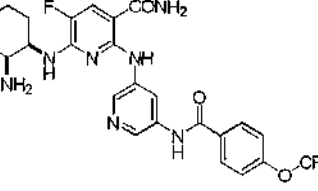
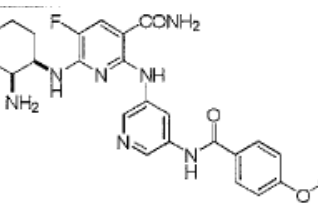
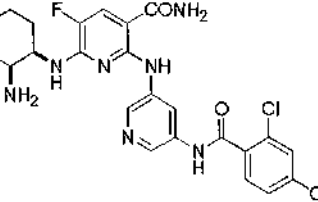
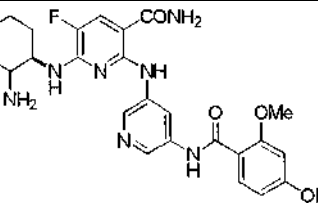
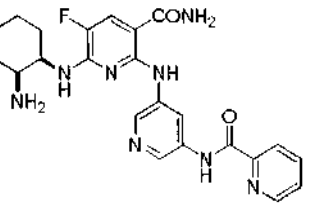
Los compuestos enumerados en la tabla 13 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 26.

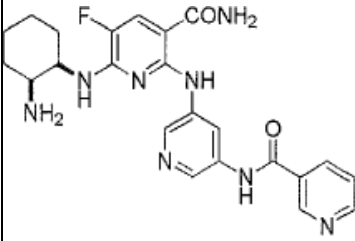
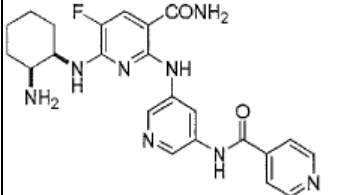
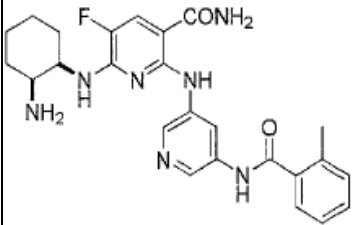
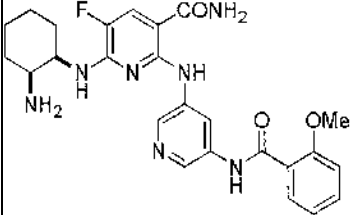
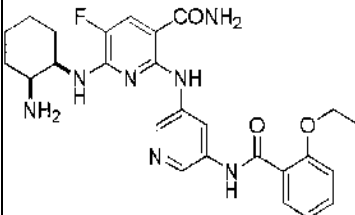
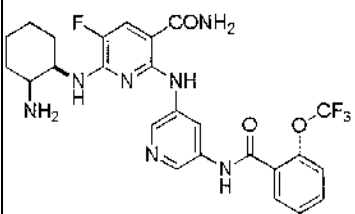
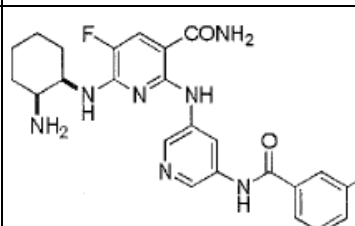
[Tabla 13-1]

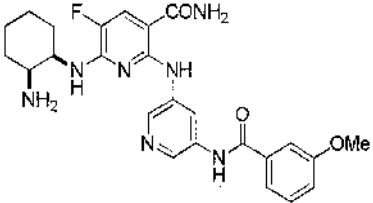
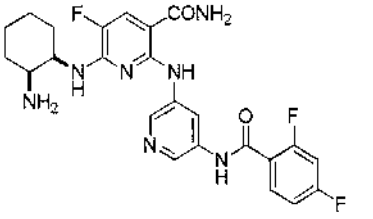
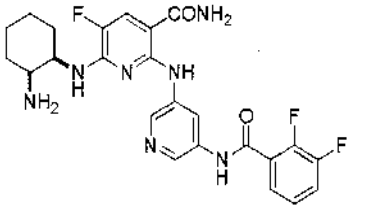
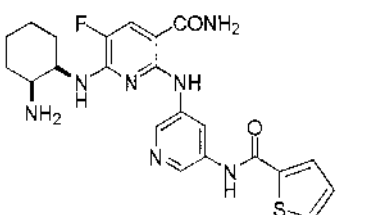
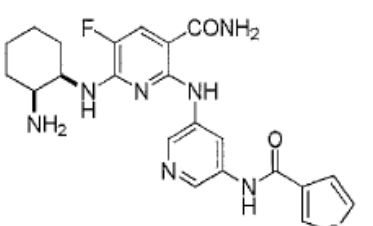
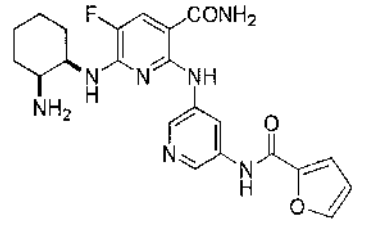
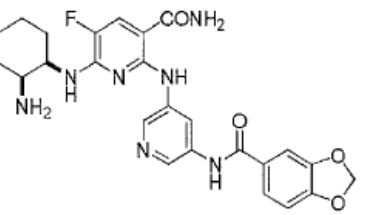
Tabla 13-1

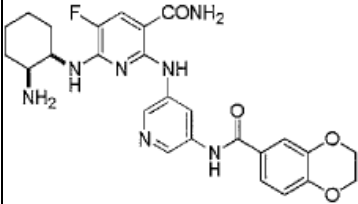
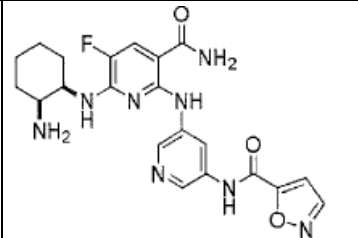
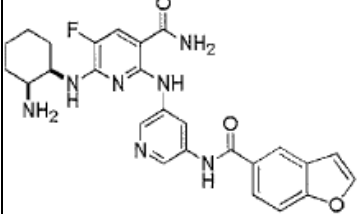
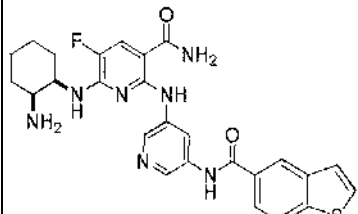
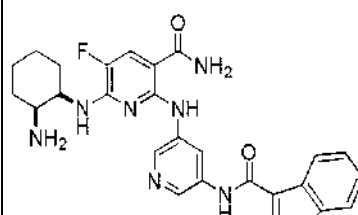
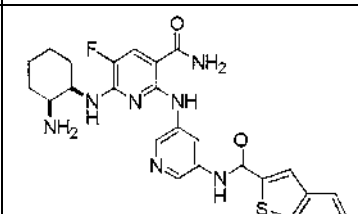
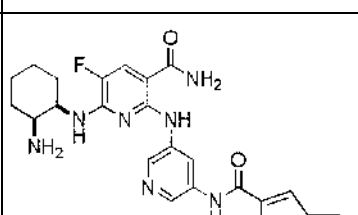
Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 27-1 sal HCl		Ejemplo 27-2 sal HCl	
Ejemplo 27-3 (Ejemplo 26) sal HCl		Ejemplo 27-4 sal HCl	
Ejemplo 27-5 sal HCl		Ejemplo 27-6 sal HCl	

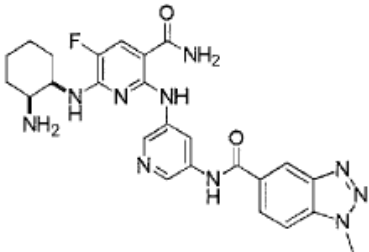
Ejemplo 27-7		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2-clorobenzamida)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-8		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(3-clorobenzamida)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-9		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(4-clorobenzamida)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-10		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluorobenzamida)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 27-11		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-fluorobenzamida)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 27-12		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-(trifluorometil)benzamida)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 27-13		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-metilbenzamida)piridin-3-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 27-14		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-metoxibenzamida)piridin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 27-15		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(4-butoxibenzamida)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-16		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(4-trifluorometoxibenzamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-17		4-((5-(6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoil-5-fluoropiridin-2-il)aminopiridin-3-il)carbamoil)benceno-1-sulfonil fluoride
Ejemplo 27-18		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2,4-diclorobenzamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-19		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2,4-dimetoxibenzamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-20		N-(5-(6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoil-5-fluoropiridin-2-il)aminopiridin-3-il)picolinamida

Ejemplo 27-21		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(nicotinamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-22		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(isonicotinamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-23		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-metilbenzamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-24		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-metoxibenzamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-25		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2-etoxibenzamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-26		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(2-(trifluorometoxi)benzamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-27		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-fluorobenzamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida

Ejemplo 27-28		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-metoxibenzamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-29		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2,4-difluorobenzamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-30		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2,3-difluorobenzamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-31		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(tiofeno-2-carboxamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-32		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(tiofeno-3-carboxamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-33		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(furan-2-carboxamida)piridin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 27-34		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(1,3-benzodioxole-5-carboxamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 27-35		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-36		N-(5-(6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoyl-5-fluoropiridin-2-il)aminopiridin-3-il) isoxazol-5-carboxamida
Ejemplo 27-37		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(benzofuran-5-carboxamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-38		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(benzo[b]tiofeno-5-carboxamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-39		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(benzo[b]tiofeno-3-carboxamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-40		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(benzo[b]tiofeno-2-carboxamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 27-41		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(benzofuran-2-carboxamida)piridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida

Ejemplo 27-42		N-(5-(6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoyl-5-fluoropiridin-2-yl)aminopiridin-3-yl)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida

[Tabla 13-2]

Tabla 13-2

Número	Nombre del compuesto	RMN 1H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 27-1 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-aminopiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,01 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03-7,91 (m, 5H), 7,65 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,46-6,33 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 1,93-1,36 (m, 8H).	360 (M+H)
Ejemplo 27-2 sal HCl	2-((5-acetilarainopiridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,98 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,97-7,83 (m, 4H), 7,46 (s a, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,90-1,34 (m, 8H).	402 (M+H), 400 (M-H)
Ejemplo 27-3 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-benzoilaminopiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 Hz) δ: 12,09 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,07-7,85 (m, 7H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,48 (s a, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 1,87-1,14 (m, 8H).	464 (M+H) 462 (M-H)
Ejemplo 27-4 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-formilaminopiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,99 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,54-8,48 (m, 2H), 8,43 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,06-7,91 (m, 5H), 7,52-7,40 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 1,92-1,36 (m, 8H).	388 (M+H), 386 (M-H)

Ejemplo 27-5 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(fenilsulfonilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,84 (s, 1H), 10,76-10,67 (a, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,03-7,75 (m, 9H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,50-7,32 (a, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,37-4,27 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 1,94-1,38 (m, 8H). RMN ¹ H (DMSO-d ₆ + D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,49 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,13-8,09 (m, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,78-7,74 (m, 3H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 1,90-1,43 (m, 8H).	500 (M+H)
Ejemplo 27-6 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(metilsulfonilamino)piridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,91 (s, 1H), 10,30-10,20 (a, 1H), 8,77-8,72 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,95-7,82 (m, 4H), 7,50-7,34 (a, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,37-4,27 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,92-1,38 (m, 8H). RMN ¹ H (DMSO-d ₆ + D ₂ O, 400 MHz) δ: 8,65 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 2,2, 2,3 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,90-1,42 (m, 8H).	438 (M+H)

Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 27-7	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,88 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,88-7,70 (m, 4H), 7,65-7,30 (m, 5H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 1,93-1,30 (m, 8H).	499	497	0,88
Ejemplo 27-8	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,90 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,72-8,68 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,02-7,85 (m, 3H), 7,80-7,68 (m, 4H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,50-7,30 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 4,42-4,29 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 1,85-1,12 (m, 8H).	499	497	0,94

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 27-9	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,92 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,04 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,00-7,83 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,83-7,79 (m, 3H), 7,66 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,87-1,12 (m, 8H).	499	497	0,95
Ejemplo 27-10	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,90 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,76-8,72 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,95-7,58 (m, 6H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,00 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,88-1,22 (m, 8H).	483	481	0,83
Ejemplo 27-11	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,01 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,79-8,76 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,98-7,76 (m, 4H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,04 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,88-1,13 (m, 8H).	483	481	0,87
Ejemplo 27-12	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,93 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,75-8,71 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58-8,55 (m, 1H), 8,21 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,02-7,60 (m, 4H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,53-7,33 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,42-4,29 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 1,92-1,13 (m, 8H).	533	531	1,03
Ejemplo 27-13	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,04 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,95 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,89-7,80 (m, 3H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,39 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,90-1,15 (m, 8H).	479	477	0,92

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 27-14	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,06 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,84-8,79 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,55-7,39 (m, 1H), 7,11 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,43-4,31 (m, 1 H), 3,86 (s, 3H), 3,63-3,55 (m, 1H), 1,90-1,13 (m, 8H).	495	493	0,84
Ejemplo 27-15	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,06 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,83-8,79 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,00-7,75 (m, 4H), 7,54-7,38 (m, 1H), 7,10 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,09-7,03 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,08 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,64-3,55 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 12H), 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz).	537	535	1,11
Ejemplo 27-16	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,97 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,77-8,72 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,97-7,70 (m, 4H), 7,59 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,55-7,35 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,90-1,13 (m, 8H).	548	546	1,06
Ejemplo 27-17	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,95 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,73-8,63 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,41-8,31 (m, 4H), 8,00-7,72 (m, 4H), 7,99 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,51-7,35 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,88-1,15 (m, 8H).	546	544	0,98
Ejemplo 27-18	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,94 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,68-8,64 (m, 1H), 8,50-8,45 (m, 1H), 8,02-7,72 (m, 4H), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,53-7,33 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,92-1,30 (m, 8H).	532	530	0,99
Ejemplo 27-19	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,82 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97-7,80 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 3H), 7,76 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,46-7,30 (m, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,67-3,53 (m, 1H), 1,90-1,18 (m, 8H).	524	522	0,92

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 27-20	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,94 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,75-8,71 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23-8,08 (m, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,98-7,83 (m, 1H), 7,83-7,70 (m, 4H), 7,53-7,35 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 1,90-1,10 (m, 8H).	465	463	0,79
Ejemplo 27-21	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,11 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 9,21 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,85-8,79 (m, 2H), 8,84 (dd, 1H, J = 1,7, 5,0 Hz), 8,71 (s, 1H), 8,47-8,41 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	465	463	0,68
Ejemplo 27-22	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,04 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,90-8,84 (m, 2H), 8,80-8,74 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,04-7,78 (m, 7H), 7,54-7,39 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,90-1,16 (m, 8H).	465	463	0,67
Ejemplo 27-23	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,92 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,71-8,65 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,96-7,85 (m, 1H), 7,85-7,74 (m, 3H), 7,53-7,39 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,90-1,27 (m, 8H).	478	476	0,87
Ejemplo 27-24	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,87 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,95-7,82 (m, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 6,9, 7,9 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,88-1,27 (m, 8H).	494	492	0,89
Ejemplo 27-25	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,90 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,98-7,84 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 8,3 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,19 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,89-1,22 (m, 8H), 1,39 (t, 3H, J = 6,9 Hz),	508	506	0,99

ES 2 689 103 T3

Ejemplo 27-26	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,87 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,67-8,58 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97-7,83 (m, 1H), 7,81-7,62 (m, 5H), 7,50-7,33 (m, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,92-1,25 (m, 8H).	548	546	0,96
Ejemplo 27-27	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,93 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,97-7,69 (m, 6H), 7,69-7,58 (m, 1H), 7,56-7,35 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,88-1,13 (m, 8H).	482	480	0,87
Ejemplo 27-28	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,97 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,80-8,76 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97-7,83 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,63-7,35 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,90-1,13 (m, 8H).	494	492	0,86
Ejemplo 27-29	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,92 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,78-8,67 (m, 1H), 8,66-8,61 (m, 1H), 8,48-8,43 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97-7,70 (m, 5H), 7,55-7,35 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,88-1,24 (m, 8H).	500	498	0,88
Ejemplo 27-30	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,92 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,72-8,68 (m, 1H), 8,66-8,61 (m, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97-7,75 (m, 4H), 7,75-7,62 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,99-1,25 (m, 8H).	500	498	0,88
Ejemplo 27-31	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,99 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,98-7,86 (m, 2H), 7,86-7,75 (m, 3H), 7,50-7,37 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H, J = 4,0, 5,0 Hz), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,88-1,17 (m, 8H).	470	468	0,81
Ejemplo 27-32	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,93 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63-8,53 (m, 2H), 8,50-8,45 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,96-7,85 (m, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,85-1,13 (m, 8H).	470	468	0,79

ES 2 689 103 T3

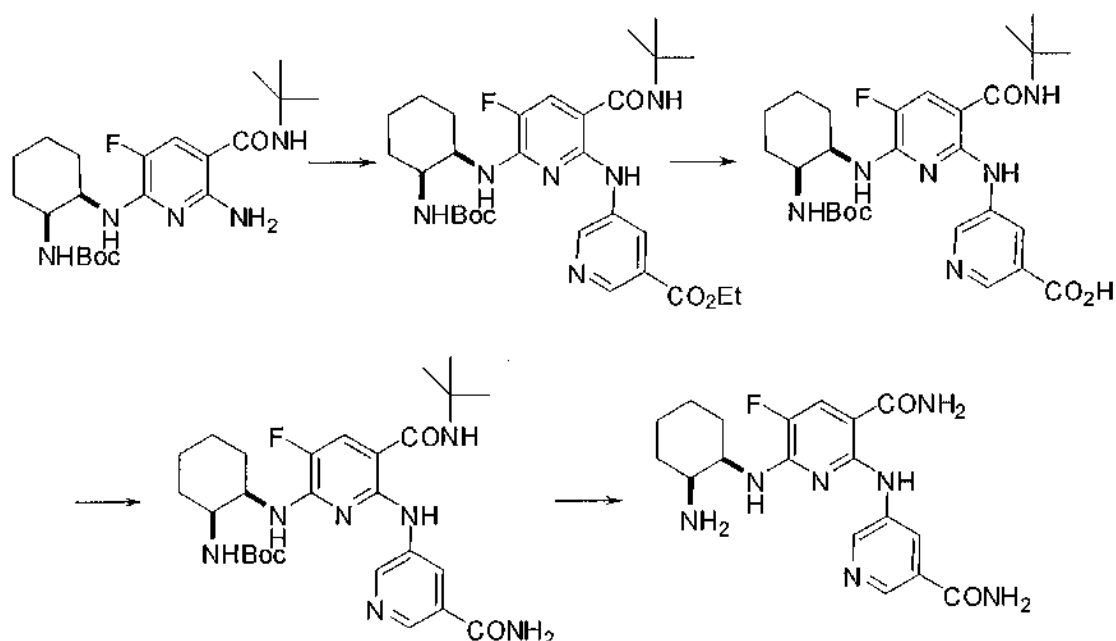
Ejemplo 27-33	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,93 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,77-8,72 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,96-7,85 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,90-1,16 (m, 8H).	454	452	0,74
Ejemplo 27-34	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,95 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,95-7,83 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H, J = 2,0, 8,3 Hz), 7,56 (d, 1H, 2,0 Hz), 7,52-7,37 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,88-1,15 (m, 8H).	508	506	0,83
Ejemplo 27-35	HCl			sin datos	522	520	0,87
Ejemplo 27-36	HCl			sin datos	455	453	0,73
Ejemplo 27-37	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,99 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,70-8,61 (m, 2H), 8,38 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,03-7,86 (m, 3H), 7,99 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,55-7,30 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,87-1,08 (m, 8H).	504	502	0,9
Ejemplo 27-38	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,95 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67-8,55 (m, 3H), 8,21 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,04-7,83 (m, 4H), 7,83-7,70 (m, 3H), 7,63 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 1,90-1,10 (m, 8H).	520	518	0,94
Ejemplo 27-39	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,99 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,80-8,73 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,15-8,04 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97-7,85 (m, 1H), 7,85-7,73 (m, 3H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,06-6,98 (m, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,87-1,08 (m, 8H).	520	518	0,98
Ejemplo 27-40	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,64-8,57 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97-7,85 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 3H), 7,58-7,37 (m, 3H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 1,90-1,15 (m, 8H).	520	518	1

Ejemplo 27-41	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 11,98 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,70-8,63 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,97-7,71 (m, 7H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 1,87-1,13 (m, 8H).	504	502	0,93
Ejemplo 27-42	HCl				519	517	0,75

Ejemplo 28

[Fórmula 503]

5



1st, 2ª y 3ª etapas

- 10 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo 3 y la 1ª y 2ª etapas del Ejemplo de referencia 27. *cis*-2-(6-(5-(aminocarbonil)piridin-3-ilamino)-5-(*terc*-butilaminocarbonil)-3-fluoropiridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo
- RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,59 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,70-6,56 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 1,80-1,05 (m, 26H)
- 15 EM (IEN, m/z): 544 (M+H), 542 (M-H)

4ª etapa

- El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo 1.
- 20 2-(5-aminocarbonilpiridin-3-ilamino)-6-(*cis*-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida
(Los datos de RMN ¹H y los datos de EM se muestran en la tabla 14).

Ejemplo 29

- 25 Los compuestos enumerados en la tabla 14 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 28.

[Tabla 14-1]

Tabla 14-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 29-1 sal HCl		Ejemplo 29-2 sal HCl	
Ejemplo 29-3 (Ejemplo 28) sal HCl		Ejemplo 29-4	
Ejemplo 29-5		Ejemplo 29-6	
Ejemplo 29-7 sal HCl		Ejemplo 29-8	
Ejemplo 29-9		Ejemplo 29-10	
Ejemplo 29-11		Ejemplo 29-12	

Ejemplo 29-13		Ejemplo 29-14	
Ejemplo 29-15 sal HCl			

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 29-16		5-((6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoyl-5-fluoropiridin-2-il) amino)-N,N- dimetil-1H-indol-2-carboxamida
Ejemplo 29-17		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 29-18		5-((6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoyl-5-fluoropiridin-2-il) amino)-N-bencil-1H-indol-2-carboxamida
Ejemplo 29-19		5-((6-(cis-2-aminociclohexilamino)-3-carbamoyl-5-fluoropiridin-2-il)amino)-N-(2-morfolinoetil)-1H-indolo-2-carboxamida

[Tabla 14-2]

Tabla 14-2

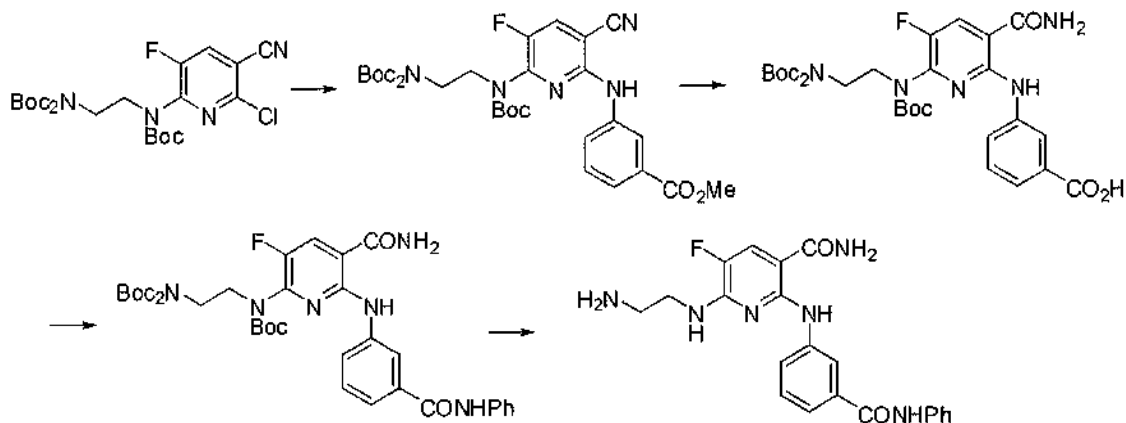
Número	Nombre del compuesto	¹ H-NMR	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 29-1 sal HCl	ácido 5-((3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)- δ -fluoropiridin-2-il)amino)nicotínico	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ : 8,89-8,84 (m, 2H), 8,68 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 1,95-1,35 (m, 8H).	389 (M+H)
Ejemplo 29-2 sal HCl	ácido 4-(3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-ilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico		428 (M+H)
Ejemplo 29-3 sal HCl	2-((5-aminocarbonilpiridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 12,02 (s, 1H), 9,00-8,96 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71-8,68 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03-7,87 (m, 5H), 7,79 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 1,92-1,36 (m, 8H).	388 (M+H)
Ejemplo 29-4	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida		469 (M+H)
Ejemplo 29-5	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida		509 (M+H)
Ejemplo 29-6	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida		511 (M+H)
Ejemplo 29-7 sal HCl	ácido 4-((3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-il)amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético		442 (M+H)
Ejemplo 29-8	4-((3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-il)amino)-N,1-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida		455 (M+H)
Ejemplo 29-9	4-((3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-il)amino)-N,N,1-trimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida		469 (M+H)

Ejemplo 29-10	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-2-(morfolin-4-il)carbonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)amino)nicotinamida		511 (M+H)
Ejemplo 29-11	4-((3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-il)amino)-1-metil-N-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida		554 (M+H)
Ejemplo 29-12	4-((3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-il)amino)piridin-2-carboxamida		388 (M+H)
Ejemplo 29-13	4-((3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-il)amino)-N-metilpiridin-2-carboxamida		402 (M+H)
Ejemplo 29-14	4-((3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-il)amino)-N, N-dimetilpiridin-2-carboxamida		416 (M+H)
Ejemplo 29-15 sal HCl	ácido 4-((3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-il)amino)piridin-2-carboxílico		389 (M+H)

Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 29-16	libre				454	452	0,81
Ejemplo 29-17	libre				496	494	0,83
Ejemplo 29-18	libre				516	514	1,03
Ejemplo 29-19	libre				539	537	0,64

Ejemplo 30

[Fórmula 504]



5

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª y 2ª etapas del Ejemplo 5, la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 3, la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 3 y la 2ª etapa del Ejemplo 1.

6-(2-aminoetilamino)-2-(3-(anilincarbonil)fenilamino)-5-fluoronicotinamida
(Los datos de RMN ¹H y los datos de EM se muestran en la tabla 15).

10

Ejemplo 31

Los compuestos enumerados en la tabla 15 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 30.

15

[Tabla 15-1]

Tabla 15-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 31-1 sal HCl		Ejemplo 31-2 sal HCl	
Ejemplo 31-3 sal HCl		Ejemplo 31-4 (Ejemplo 30) sal HCl	
Ejemplo 31-5 sal HCl		Ejemplo 31-6 sal HCl	

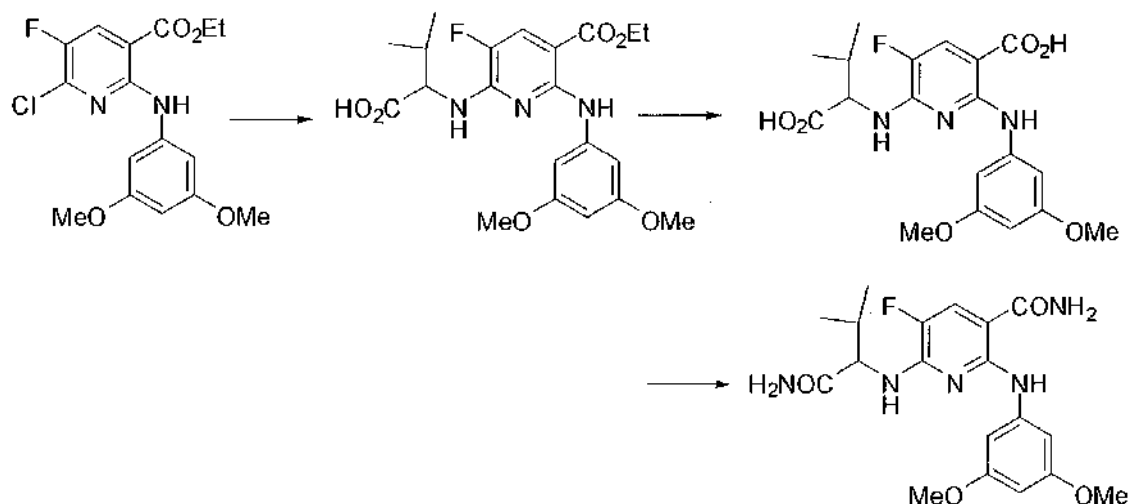
20

[Tabla 15-2] Tabla 15-2

Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 31-1 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-2-((3-(dimetilaminocarbonil)fenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,30-8,29 (m, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 3,77 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,17 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,12 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).	332 (M+H)
Ejemplo 31-2 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,24 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 4H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,16 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,78-1,52 (m, 6H).	401 (M+H)
Ejemplo 31-3 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-2-((3-(ciclohexilarainocarbonil)fenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,89-8,88 (m, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 3H), 3,24 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,99-1,65 (m, 5H), 1,48-1,20 (m, 5H).	415 (M+H)
Ejemplo 31-4 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-2-((3-(anilnocarbonil)fenil)amino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,01 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,29-7,14 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 3,90 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,6 Hz).	409 (M+H)
Ejemplo 31-5 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,31-8,19 (m, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 3,80-3,50 (m, 10H), 3,17 (t, 2H, J = 6,6 Hz).	
Ejemplo 31-6 sal HCl	6-((2-aminoetil)amino)-5-fluoro-2-((3-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,25-8,20 (m, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 1H), 3,79 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,70-3,19 (m, 10H), 2,96 (s, 3H).	

Ejemplo 32

[Fórmula 505]



5

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo de referencia 2, la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 27 o la 4ª etapa del Ejemplo 7.

6-(1-aminocarbonil-2-metilpropilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida

(Los datos de RMN ^1H y IEN-EM se muestran en la tabla 16).

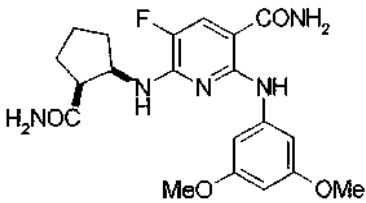
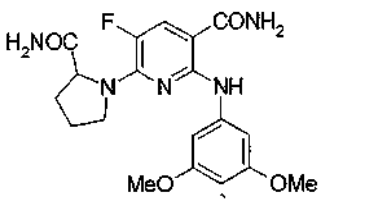
Ejemplo 33

Los compuestos enumerados en la tabla 16 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 32.

[Tabla 16-1]

Tabla 16-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 33-1		Ejemplo 33-2	
Ejemplo 33-3		Ejemplo 33-4 (Ejemplo 32)	
Ejemplo 33-5		Ejemplo 33-6	

Ejemplo 33-7		Ejemplo 33-8	

[Tabla 16-2]

Tabla 16-2

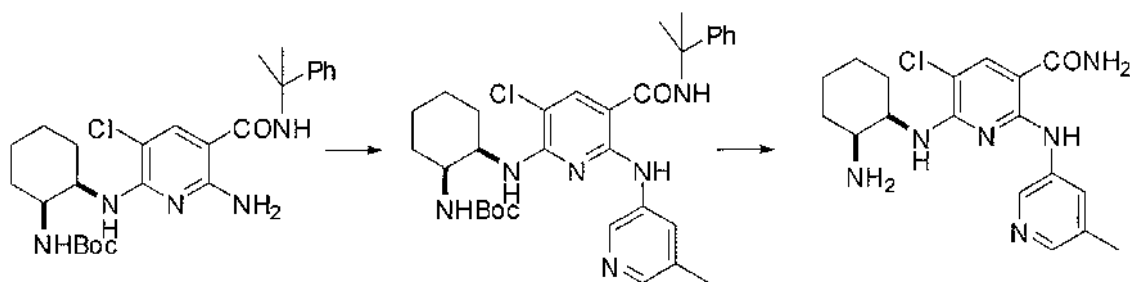
Número	Nombre del compuesto-	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 33-1	6-((2-amino-1-metil-2-oxoetil)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,69 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 6,13-6,10 (m, 1H), 4,50-5,00 (1H, superpuesto con pico CH ₃ OH), 3,77 (s, 6H), 1,50 (d, 3H, J = 7,1 Hz).	376 (M-H)
Ejemplo 33-2	6-((1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,56 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,58 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,06 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,68 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).	414 (M+Na), 390 (M-H)
Ejemplo 33-3	6-((3-amino-3-oxopropil)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,54 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,01 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 3,82-3,67 (m, 8H), 2,51 (t, 2H, J = 6,8 Hz).	376 (M-H)
Ejemplo 33-4	6-((1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,61 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,06 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 3,69 (s, 6H), 1,20-1,18 (m, 1H), 0,95-0,92 (m, 6H).	428 (M+Na), 404 (M-H)
Ejemplo 33-5	6-((1R)-1-aminocarbonil-2,2-dimetilpropilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida		420 (M+H), 418 (M-H)
Ejemplo 33-6	6-(((2S)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,62 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 2,0 Hz), 6,08 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 4,58-4,60 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 1,00 (s, 9H).	442 (M+Na), 418 (M-H)
Ejemplo 33-7	6-((cis-2-aminocarbonilciclopentil)amino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida		416 (M-H)

Ejemplo 33-8	6-(2-aminocarbonilpirrolidin-1-il)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,61 (s, 1H), 7,90-7,60 (m, 1H), 7,32-7,12 (m, 1H), 6,97 (s a, 1H), 6,85 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,08 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,60-4,52 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 2,30-2,16 (in, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 2H).	402 (M-H)

Ejemplo 34

[Fórmula 506]

5



1ª etapa

10 Se añadieron Xantphos (5 mg) y Pd₂(dba)₃ (4 mg) a una mezcla de cis-2-(6-amino-3-cloro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (20 mg), carbonato de cesio (20 mg), 3-bromo-5-metilpiridina (9 mg) y 1,4-dioxano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de reflujo durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice: Kanto Chemical Co., Inc., gel de sílice 60 (forma esférica), hexano-acetato de etilo = 2:1 a 3:1), y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de cis-2-(3-cloro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)-6-(5-metilpiridin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (13 mg). EM (IEN, m/z): 593 (M+H), 595 (M+H)

2ª etapa

25 Una mezcla de cis-2-(3-cloro-5-(2-fenilpropan-2-ilaminocarbonil)-6-(5-metilpiridin-3-ilamino)piridin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (12 mg) y TFA (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida (a 40 °C o menos), se añadieron acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano (25 µl), y el producto resultante se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. Se recogió por filtración materia sólida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color blanco de clorhidrato de 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida (8 mg). (Los datos de RMN ¹H y IEN-EM se muestran en la tabla 17).

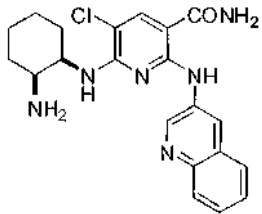
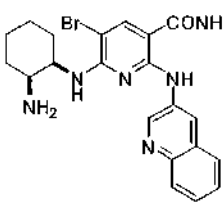
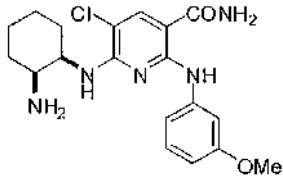
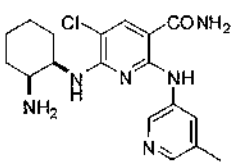
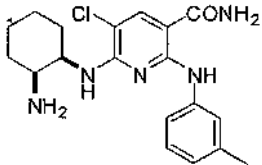
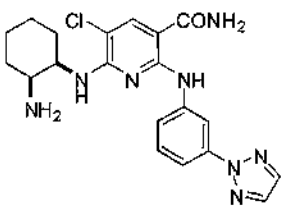
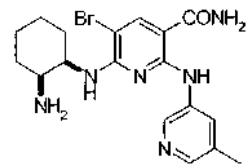
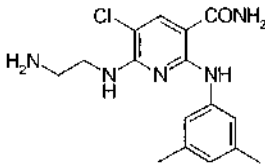
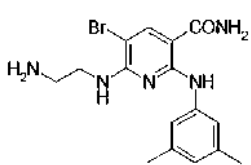
Ejemplo 35

Los compuestos mostrados en la tabla 17 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 34.

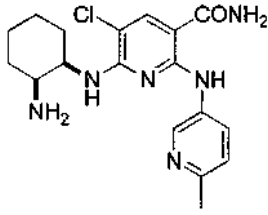
35

[Tabla 17-1]

Tabla 17-1

Número	Estructura	Número	Estructura
Ejemplo 35-1 sal HCl		Ejemplo 35-2 sal HCl	
Ejemplo 35-3 sal HCl		Ejemplo 35-4 (Ejemplo 34) sal HCl	
Ejemplo 35-5 sal HCl		Ejemplo 35-6 sal HCl	
Ejemplo 35-7 sal HCl		Ejemplo 35-8	
Ejemplo 35-9			

5

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 35-10		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-((6-metilpiridin-3-il)amino) nicotinamida

[Tabla 17-2]

Tabla 17-2

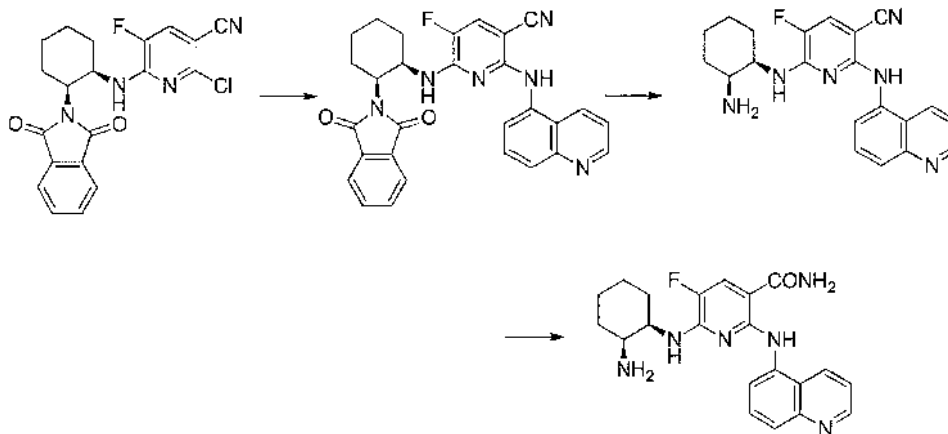
Número	Nombre del compuesto	RMN ¹ H	EM (IEN, m/z)
Ejemplo 35-1 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,07 (s, 1H), 9,25-9,20 (m, 1H), 8,90-8,85 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-7,98 (m, 6H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,56-7,38 (a, 1H), 6,37 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 4,48-4,36 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,00-1,38 (m, 8H).	411 (M+H), 413 (M+H)
Ejemplo 35-2 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-bromo-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,04 (s, 1H), 9,24-9,18 (m, 1H), 8,88-8,82 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14-7,96 (m, 6H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,58-7,35 (a, 1H), 6,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,65-3,57 (1H, superpuesto con pico de H ₂ O), 2,00-1,37 (m, 8H). RMN ¹ H (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 MHz) δ: 9,18-9,14 (m, 1H), 8,78-8,84 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,80-7,68 (m, 2H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 1,86-1,40 (m, 8H).	455 (M+H), 457 (M+H)
Ejemplo 35-3 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-((3-metoxifenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,11 (s, 1H), 9,17-9,06 (a, 1H), 8,40-8,21 (m, 3H), 8,15-7,96 (m, 4H), 7,60-7,45 (m, 1H), 6,43 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,95-1,39 (m, 8H).	375 (M+H), 377 (M+H)
Ejemplo 35-4 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,63 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00-7,83 (m, 4H), 7,40-7,17 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 6,30 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 1,95-1,36 (m, 8H).	390 (M+H), 392 (M+H)
Ejemplo 35-5 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-(3-metilfenilamino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,56 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00-7,75 (m, 4H), 7,43-7,15 (m, 4H), 6,81 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,24 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,94-1,36 (m, 8H).	374 (M+H), 376 (M+H)
Ejemplo 35-6 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-((3-(2H-1,2,3-triazo 1-2-il)fenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,93 (s, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,05-7,77 (m, 4H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,51-7,30 (m, 3H), 6,28 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 1,93-1,30 (m, 8H).	427 (M+H), 429 (M+H)
Ejemplo 35-7 sal HCl	6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-bromo-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 12,06 (s, 1H), 9,12-9,05 (m, 1H), 8,48-8,30 (m, 2H), 8,30-8,22 (m, 1H), 8,15-7,96 (m, 4H), 7,60-7,44 (a, 1H), 6,13 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,93-1,39 (m, 8H).	419 (M+H), 421 (M+H)

Ejemplo 35-8	6-((2-aminoetil)amino)-5-cloro-2-((3,5-dimetilfenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 7,96-7,86 (a, 1H), 7,36-7,24 (a, 2H), 6,56-6,68 (a, 1H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,36-2,24 (s a, 6H).	334 (M+H), 336 (M+H)
Ejemplo 35-9	6-((2-aminoetil)amino)-5-bromo-2-((3,5-dimetilfenil)amino)nicotinamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 8,15-7,98 (m, 1H), 7,35-7,20 (a, 2H), 6,74-6,59 (a, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,36-2,24 (s a, 6H).	

Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 35-10	HCl	DMSO-d ₆	300 MHz	δ: 12,05 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,14-7,90 (m, 4H), 7,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (a, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,64-3,48 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,95-1,35 (m, 8H).	373 375	371 373	0,61

Ejemplo 36

5 [Fórmula 507]



1ª etapa

10

Se añadieron carbonato sódico (32 mg), 5-aminoquinolina (30 mg), Xantphos (11 mg) y Pd₂(dba)₃ (9 mg) se añadieron a una solución de 1,4-dioxano (0,4 ml) que contenía 2-cloro-6-(((1R,2S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclohexil)amino)-5-fluoronicotinonitrilo (40 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo, seguido de filtración. El disolvente se separó 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 1:1), y se obtuvo de esa manera 6-(((1R,2S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclohexil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo (30 mg).

EM (IEN m/z): 508 (M+H)

TR (min): 1,37

20

2ª etapa

Se añadió monohidrato de hidrazina (50 µl) a una solución de etanol/tetrahidrofurano (1 ml/0,2 ml) que contenía 6-

(((1R,2S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclohexil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo (30 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo (20 mg).

EM (IEN m/z): 377 (M+H)

TR (min): 0,73

3ª etapa

Se añadieron una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (0,1 ml) y una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,1 ml) a una solución de dimetilsulfóxido (1 ml) y etanol (0,5 ml) que contenía, 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo (20 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (0,5 ml) al residuo obtenido, el precipitado resultante se recogió por filtración, y se obtuvo de esa manera un sólido de color rojo de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida (12 mg).

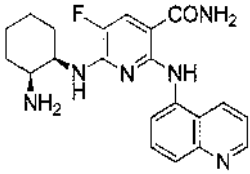
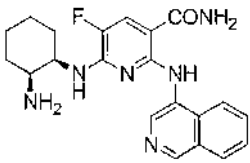
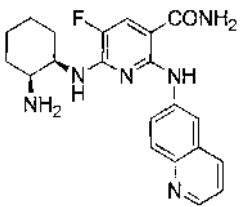
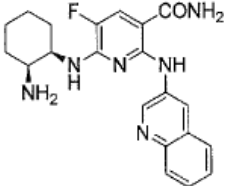
EM (IEN m/z): 395 (M+H)

TR (min): 0,70

Ejemplo 37

Los compuestos mostrados en la tabla 18 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 36.

[Tabla 18-1]

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 37-1 (Ejemplo 36)		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((quinolin-5-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 37-2		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((isoquinolin-4-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 37-3		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 37-4		6-(((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((quinolin-3-il)amino)nicotinamida

Ejemplo 37-5		6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida

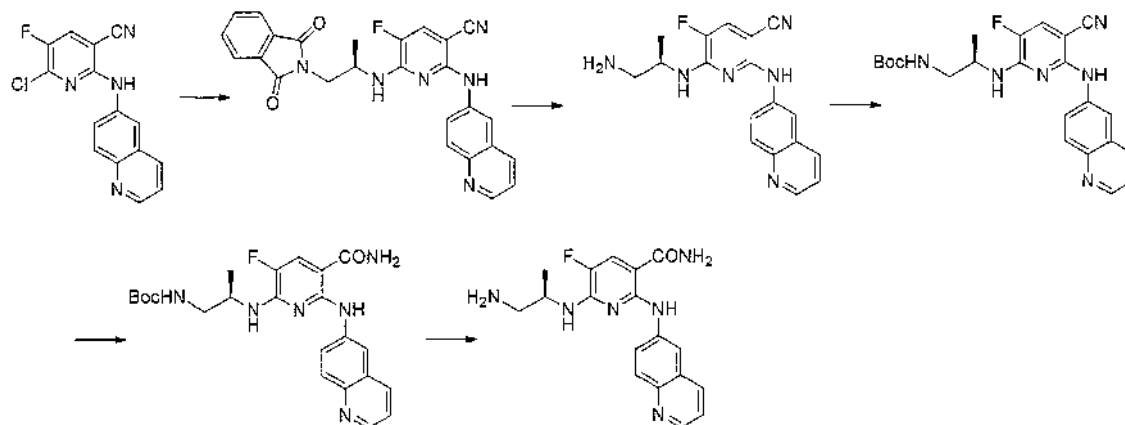
[Tabla 18-2]

Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 37-1 (Ejemplo 36)	HCl				395	393	0,65
Ejemplo 37-2	HCl				395	393	0,67
Ejemplo 37-3	HCl				395	393	0,64
Ejemplo 37-4	HCl				395	393	0,81
Ejemplo 37-5	HCl				398	396	0,84

Ejemplo 38

5

[Fórmula 508]



10 1ª etapa

Se añadieron carbonato potásico (115 mg) y 6-cloro-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo (50 mg) a una tubo que contenía una solución de 1,4-dioxano (2 ml) que contenía (R)-2-(2-aminopropil)isindolin-1,3-diona (52 mg) y el tubo se cerró herméticamente, seguido de agitación con calentamiento a 140 °C durante 13 horas. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3:2), y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de (R)-6-((1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo (57 mg).

15 EM (IEN m/z): 467 (M+H)

20 TR (min): 1,03

2ª etapa

25 El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo de referencia 379.

(R)-6-((1-aminopropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinonitrilo

EM (IEN m/z): 337 (M+H)

TR (min): 0,60

30 3ª etapa

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

(2-((5-ciano-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)propil)carbamato de (R)-*terc*-butilo
 EM (IEN m/z): 437 (M+H)
 TR (min): 1,14

5 4ª y 5ª etapas

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª y 3ª etapas del Ejemplo 5.

(2-((5-carbamoil-3-fluoro-6-(quinolin-6-ilamino)piridin-2-il)amino)propil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

EM (IEN m/z): 455 (M+H)

10 TR (min): 1,02

(R)-6-((1-aminopropan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida EM (IEN m/z): 355 (M+H)

TR (min): 0,56

Ejemplo 39

15

Los compuestos enumerados en la tabla 19 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 38.

[Tabla 19-1]

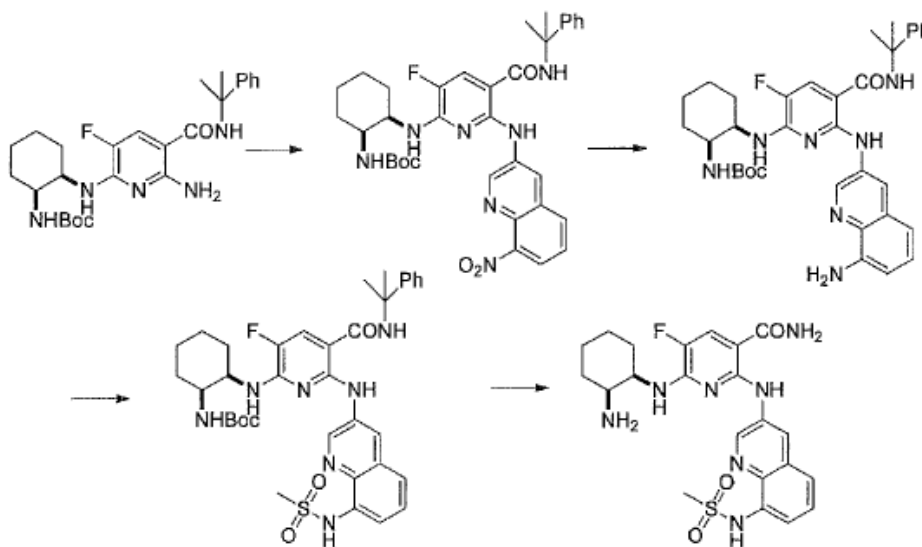
Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 39-1		6-(((2R,3S)-3-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida 6-(((2S,3R)-3-aminobutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 39-2		(R)-6-((1-aminobutan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 39-3 (Ejemplo 38)		(R)-6-((1-aminopropan-2-il) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 39-4		(R)-6-((2-amino-1-feniletíl) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 39-5		(R)-6-((2-amino-1-(piridin-2-il)etil) amino)-5-fluoro-2-((quinolin-6-il)amino) nicotinamida

[Tabla 19-2]

Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 39-1	HCl				369	367	0,57
Ejemplo 39-2	HCl				369	367	0,62
Ejemplo 39-3 (Ejemplo 38)	HCl				355	353	0,56
Ejemplo 39-4	HCl				417	415	0,71
Ejemplo 39-5	HCl				418	416	0,62

Ejemplo 40

5 [Fórmula 509]



1ª etapa

10

Se añadieron carbonato de cesio (238 mg), 3-bromo-8-nitroquinolina (92 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (23 mg) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg) a una solución de 1,4-dioxano (2 ml) que contenía ((cis)-2-((6-amino-3-fluoro-5-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (118 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 45 minutos. La solución de reacción se ajustó a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y se filtró materia insoluble. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9:1 a 3:7), y se obtuvo de esa manera ((cis)-2-((3-fluoro-6-((8-nitroquinolin-3-il)amino)-5-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (98 mg).

15

EM (IEN m/z): 658 (M+H)

20 TR (min): 2,08

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo de referencia 186.

25

((cis)-2-((6-((8-aminoquinolin-3-il)amino)-3-fluoro-5-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 629 (M+H), 627 (M-H)

TR (min): 1,98

30 3ª etapa

Se añadieron trietilamina (4 μl) y cloruro de metanosulfonilo (1,4 μl) a una solución de diclorometano (1 ml) que contenía ((cis)-2-((6-((8-aminoquinolin-3-il)amino)-3-fluoro-5-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (10 mg) obtenido en la 2ª etapa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron de nuevo trietilamina (12 μl) y cloruro de metanosulfonilo (5 μl) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y

35

se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera ((cis)-2-((3-fluoro-6-((8-(metilsulfonamida)quinolin-3-il)amino)-5-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (12 mg).

EM (IEN m/z): 707 (M+H)

5 TR (min): 2,06

4ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo 1.

10 6-(((cis)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((8-(metilsulfonamida)quinolin-3-il)amino)nicotinamida

EM (IEN m/z): 488 (M+H), 486 (M-H)

TR (min): 0,97

Ejemplo 41

15

Los compuestos enumerados en la tabla 20 se obtuvieron como se describen en el Ejemplo 40.

[Tabla 20-1]

Número	Estructura	Nombre del compuesto
Ejemplo 41-1		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((8-aminoquinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 41-2 (Ejemplo 40)		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((8-(metilsulfonamida)quinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 41-3		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((8-(2-clorometilsulfonamida)quinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 41-4		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((8-(4-metilfenilsulfonamida)quinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 41-5		6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((8-(4-metoxifenilsulfonamida)quinolin-3-il)amino)nicotinamida

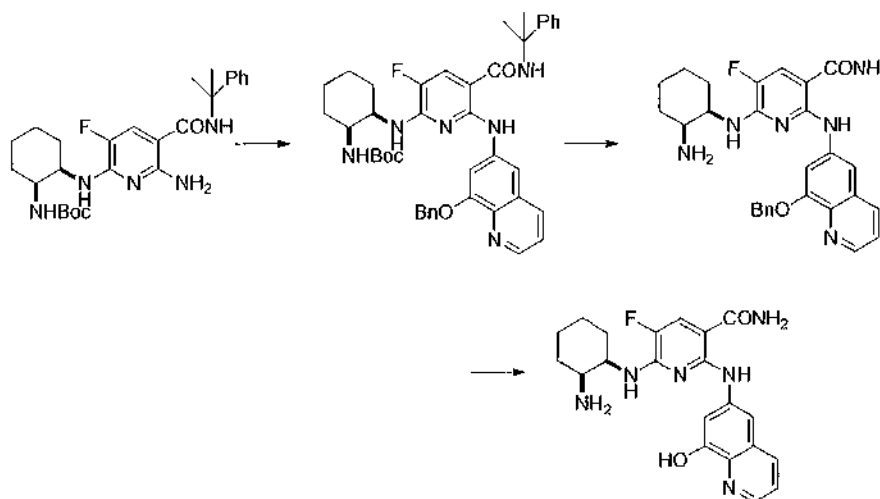
Ejemplo 41-6		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((8-(4-clorofenilsulfonamida)quinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
Ejemplo 41-7		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(4-(trifluorometil)fenilsulfonamida)quinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 41-8		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(piridin-3-sulfonamida)quinolin-3-il) amino) nicotinamida
Ejemplo 41-9		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-(fenilmetilsulphònamida)quinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 41-10		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-picolinamidaquinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 41-11		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((8-pivalamidaquinolin-3-il)amino)nicotinamida
Ejemplo 41-12		6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((8-(etilsulfonamida)quinolin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

[Tabla 20-2]

Número	Sal	Disolvente	RMN	RMN 1H	Masa (M+H)	Masa (M-H)	tr (min)
Ejemplo 41-1	HCl				410	408	0,77
Ejemplo 41-2 (Ejemplo 40)	HCl				488	486	0,95
Ejemplo 41-3	HCl				522	520	1,05
Ejemplo 41-4	HCl				564	562	1,21
Ejemplo 41-5	HCl				580	578	1,16
Ejemplo 41-6	HCl				584	582	1,25
Ejemplo 41-7	HCl				618	616	1,29
Ejemplo 41-8	HCl				551	549	1,02
Ejemplo 41-9	HCl				564	562	1,17
Ejemplo 41-10	HCl				515	513	1,15
Ejemplo 41-11	HCl				494	492	1,18
Ejemplo 41-12	HCl				502	500	1,01

Ejemplo 42

5 [Fórmula 510]



1ª etapa

10

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo 40.

((cis)-2-((6-((8-(benciloxi)quinolin-6-il)amino)-3-fluoro-5-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

EM (IEN m/z): 720 (M+H), 718 (M-H)

15 TR (min): 1,75

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo 1.

20 6-(((cis)-2-aminociclohexil)amino)-2-((8-(benciloxi)quinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida

EM (IEN m/z): 502 (M+H)

TR (min): 0,87

3ª etapa

25

Se preparó una solución de metanol (5 ml) que contenía 6-(((cis)-2-aminociclohexil)amino)-2-((8-(benciloxi)quinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida (20 mg) y se sometió a una reacción de hidrogenación (temperatura ambiente; 0,1 MPa (1 bar); caudal: 1 ml/min; 20 % Pd(OH)₂/C) usando H-cube™. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (50 µl), el precipitado resultante se recogió por filtración, y se obtuvo de esa manera un sólido de color

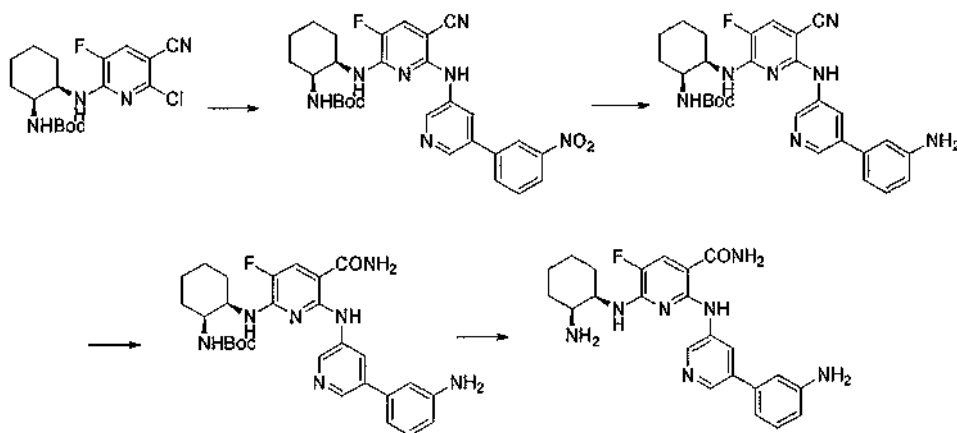
30

amarillo de 6-(((cis)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((8-hidroxiquinolin-6-il)amino)nicotinamida (12 mg).
 6-(((cis)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((8-hidroxiquinolin-6-il)amino)nicotinamida
 EM (IEN m/z): 411 (M+H)
 TR (min): 0,66

5

Ejemplo 43

[Fórmula 511]



10

1ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 1ª etapa del Ejemplo 5.

15

((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(3-nitrofenil)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo
 EM (IEN m/z): 548 (M+H)
 TR (min): 1,69

2ª etapa

20

Se añadieron formiato de amonio (0,2 g) y Pd al 10 %/C (0,2 g) a una solución de metanol (10 ml) que contenía ((1S,2R)-2-((5-ciano-3-fluoro-6-((5-(3-nitrofenil)piridin-3-il)amino)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (87 mg), seguido de reflujo con calentamiento durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con Celite, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se obtuvo de esa manera un sólido de color amarillo de ((1S,2R)-2-((6-((5-(3-aminofenil)piridin-3-il)amino)-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (90 mg).
 EM (IEN m/z): 518 (M+H)
 TR (min): 1,32

25

3ª etapa

30

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo 5.

((1S,2R)-2-((6-((5-(3-aminofenil)piridin-3-il)amino)-5-carbamoyl-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

35

EM (IEN m/z): 536 (M+H)
 TR (min): 1,18

4ª etapa

40

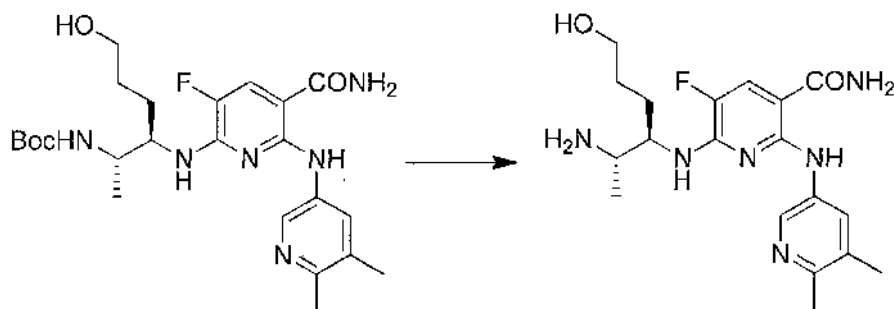
El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 2ª etapa del Ejemplo 1.

6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-(3-aminofenil)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida
 EM (IEN m/z): 436 (M+H)
 TR (min): 0,70

45

Ejemplo 44

[Fórmula 512]



5

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo 5.

6-(((2S,3R)-2-amino-6-hidroxihexan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

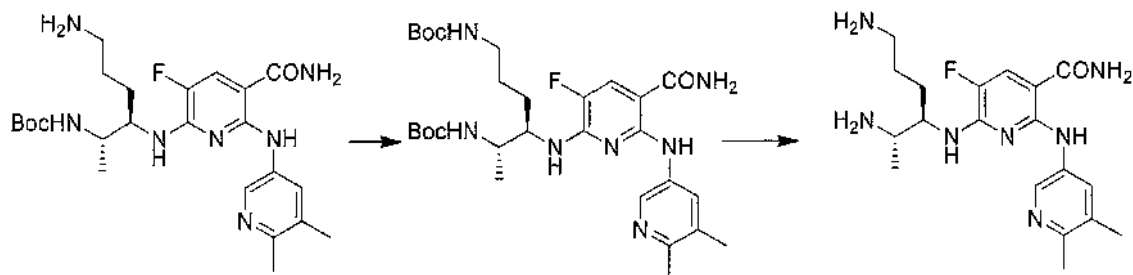
RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 12,20 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 9,38 (s, 1H), 8,25-7,86 (m, 6H), 7,55-7,43 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 2H), 3,49-3,34 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,80-1,32 (m, 4H), 1,25 (d, 3H, J = 5,9 Hz).

EM (IEN m/z): 391 (M+H)

TR (min): 0,51

15 Ejemplo 45

[Fórmula 513]



20

1ª etapa

Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,4 ul) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,4 mg) a una solución de tetrahidrofurano (1 ml) que contenía ((2S,3R)-6-amino-3-((5-carbamoil-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (7 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) y se usó en la siguiente reacción.

30 2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo 5.

6-(((2S,3R)-2-amino-6-aminohexan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

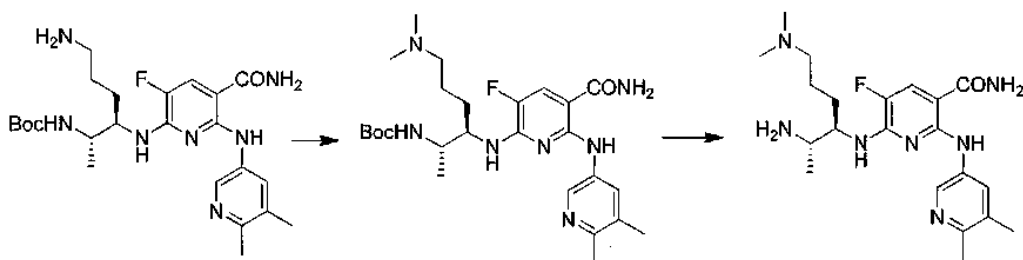
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,20 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,26-7,34 (m, 11H), 4,40 (s, 2H), 3,49-3,34 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,86-1,50 (m, 4H), 1,26 (d, 3H, J = 6,6 Hz)

EM (IEN m/z): 390 (M+H)

TR (min): 0,35

Ejemplo 46

[Fórmula 514]



1ª etapa

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (10,6 mg) a una mezcla de ((2S,3R)-6-amino-3-((5-carbamoyl-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (7 mg), cloroformo (1 ml) y una solución acuosa al 35 % de formaldehído (6,0 ul), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 9:1) y se usó en la siguiente reacción.

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo 5.

6-(((2S,3R)-2-amino-6-(dimetilamino)hexan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

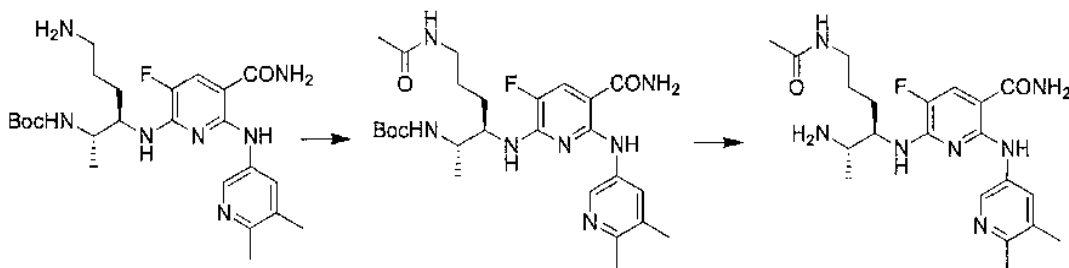
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,17 (s, 1H), 9,95-9,70 (m, 1H), 9,45-9,25 (m, 1H), 8,30-7,84 (m, 5H), 7,55-7,25 (m, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,49-3,34 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 9H), 2,39 (s, 3H), 1,82-1,58 (m, 4H), 1,26 (d, 3H, J = 6,6 Hz)

EM (IEN m/z): 417 (M+H)

TR (min): 0,43

Ejemplo 47

[Fórmula 515]



1ª etapa

Se añadió cloruro de acetilo (1,2 μl) a una mezcla de ((2S,3R)-6-amino-3-((5-carbamoyl-6-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)amino)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (7 mg), diclorometano (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (3,4 ul), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 9:1) y se usó en la siguiente reacción.

2ª etapa

El siguiente compuesto se obtuvo como se describe en la 3ª etapa del Ejemplo 5.

6-(((2S,3R)-6-acetamida-2-aminohehexan-3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,19 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,20-7,78 (m, 7H), 7,55-7,25 (m, 2H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,49-3,34 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,80-1,30 (m, 7H), 1,24 (d, 3H, J = 6,6 Hz)

EM (IEN m/z): 432 (M+H)

TR (min): 0,53

Ejemplo de prueba 1: Ensayo enzimático de Syk

La Tabla 21 muestra los resultados de una prueba realizada de acuerdo con el método de prueba descrito en "ensayo enzimático de syk" en el Ejemplo de prueba 1. Además, los siguientes son las pautas para la evaluación de la CI_{50} de la actividad inhibidora de Syk utilizados en la Tabla 21.

- 5 A: Hasta 10 nM
B: 10 a 50 nM
C: 50 a 100 nM
D: 100 a 1000 nM
- 10 El conjunto de números (XYZ-xyz) proporcionado en cada columna de número de Ejemplo indica el número de Ejemplo correspondiente (Ejemplo XYZ-xyz) en la Tabla 21.

[Tabla 21]

002-001	A	002-052	A	002-102	B	002-152	B	002-202	D
002-002	C	002-053	A	002-103	A	002-153	B	002-203	B
002-003	A	002-054	B	002-104	A	002-154	B	002-204	A
002-004	A	002-055	A	002-105	B	002-155	B	002-205	A
002-005	B	002-056	B	002-106	C	002-156	C	002-206	A
002-006	A	002-057	A	002-107	A	002-157	D	002-207	A
002-007	B	002-058	A	002-108	B	002-158	D	002-208	A
002-009	B	002-059	B	002-109	B	002-159	D	002-209	A
002-010	C	002-060	A	002-110	A	002-160	B	002-210	A
002-011	D	002-061	A	002-111	B	002-161	C	004-001	D
002-012	D	002-062	A	002-112	A	002-162	D	004-002	B
002-013	A	002-063	A	002-113	A	002-163	B	004-003	B
002-014	A	002-064	D	002-114	A	002-164	C	004-004	B
002-015	A	002-065	A	002-115	B	002-165	B	004-005	A
002-016	A	002-066	A	002-116	C	002-166	D	004-006	A
002-017	B	002-067	B	002-117	A	002-167	B	004-007	A
002-018	A	002-068	A	002-118	B	002-168	B	004-008	A
002-019	B	002-069	A	002-119	A	002-169	B	004-009	A
002-020	B	002-070	A	002-120	A	002-170	B	004-010	B
002-021	B	002-071	B	002-121	D	002-171	C	004-011	B
002-022	B	002-072	B	002-122	A	002-172	B	004-012	A
002-023	A	002-073	B	002-123	A	002-173	B	004-013	A
002-024	A	002-074	C	002-124	A	002-174	C	004-014	A
002-025	A	002-075	B	002-125	A	002-175	A	004-015	D
002-026	A	002-076	C	002-126	A	002-176	A	004-016	A
002-027	A	002-077	C	002-127	B	002-177	A	004-017	B
002-028	A	002-078	B	002-128	D	002-178	A	004-018	B
002-029	B	002-079	C	002-129	D	002-179	C	004-019	B
002-030	A	002-080	D	002-130	D	002-180	C	004-020	A
002-031	A	002-081	B	002-131	A	002-181	C	004-021	D
002-032	A	002-082	A	002-132	B	002-182	D	004-022	B
002-033	A	002-083	A	002-133	A	002-183	A	004-024	C
002-034	A	002-084	A	002-134	A	002-184	A	004-025	A
002-035	B	002-085	B	002-135	B	002-185	A	004-026	A
002-036	C	002-086	B	002-136	C	002-186	A	004-027	B
002-037	A	002-087	B	002-137	A	002-187	A	004-028	A
002-038	A	002-088	A	002-138	C	002-188	A	004-029	A
002-039	B	002-089	B	002-139	A	002-189	A	004-030	A
002-040	B	002-090	A	002-140	A	002-190	A	004-031	A
002-041	A	002-091	A	002-141	A	002-191	A	004-032	A
002-042	B	002-092	A	002-142	A	002-192	A	004-033	A
002-043	B	002-093	A	002-143	A	002-193	A	004-034	C
002-044	B	002-094	B	002-144	A	002-194	A	004-035	A
002-045	B	002-095	A	002-145	A	002-195	A	004-036	A
002-046	A	002-096	B	002-146	A	002-196	A	004-037	A
002-047	B	002-097	A	002-147	A	002-197	A	004-038	A
002-048	A	002-098	A	002-148	B	002-198	A	004-039	A
002-049	B	002-099	A	002-149	B	002-199	A	004-040	A
002-050	B	002-100	A	002-150	B	002-200	A	004-041	C
002-051	A	002-101	A	002-151	B	002-201	A	004-042	A

004-043	D	004-093 A	004-143 A	004-193 C	006-010 C
004-044	A	004-094 A	004-144 A	004-194 B	006-011 D
004-045	B	004-095 A	004-145 A	004-195 A	006-018 C
004-046	A	004-096 B	004-146 A	004-196 A	006-020 D
004-047	B	004-097 A	004-147 A	004-197 A	006-021 B
004-048	B	004-098 B	004-148 B	004-198 A	006-022 D
004-049	A	004-099 A	004-149 A	004-199 A	006-023 B
004-050	B	004-100 A	004-150 D	004-200 A	006-024 D
004-051	A	004-101 B	004-151 D	004-201 A	006-025 D
004-052	B	004-102 C	004-152 D	004-202 A	006-026 A
004-053	A	004-103 B	004-153 D	004-203 A	006-027 D
004-054	A	004-104 B	004-154 D	004-204 A	006-028 D
004-055	A	004-105 B	004-155 A	004-205 A	006-029 D
004-056	A	004-106 A	004-156 A	004-206 A	006-030 C
004-057	A	004-107 B	004-157 B	004-207 A	006-031 D
004-058	A	004-108 D	004-158 B	004-208 A	006-032 C
004-059	A	004-109 A	004-159 A	004-209 A	006-033 B
004-060	A	004-110 A	004-160 B	004-210 A	006-034 A
004-061	A	004-111 A	004-161 B	004-211 D	006-035 A
004-062	A	004-112 A	004-162 A	004-212 B	006-036 D
004-063	A	004-113 A	004-163 A	004-213 B	006-037 C
004-064	D	004-114 A	004-164 A	004-214 B	006-038 A
004-065	A	004-115 A	004-165 A	004-215 A	006-039 A
004-066	A	004-116 A	004-166 A	004-216 B	006-040 A
004-067	A	004-117 A	004-167 A	004-217 A	006-041 A
004-068	A	004-118 A	004-168 A	004-218 A	006-042 D
004-069	A	004-119 A	004-169 A	004-219 A	006-044 B
004-070	A	004-120 A	004-170 A	004-220 A	006-045 B
004-071	A	004-121 A	004-171 A	004-221 A	006-046 B
004-072	A	004-122 A	004-172 A	004-222 A	006-047 A
004-073	A	004-123 A	004-173 A	004-223 A	006-048 D
004-074	A	004-124 A	004-174 A	004-224 A	006-049 A
004-075	A	004-125 A	004-175 A	004-225 B	006-050 B
004-076	A	004-126 B	004-176 A	004-226 A	006-051 B
004-077	A	004-127 A	004-177 B	004-227 A	006-052 A
004-078	A	004-128 A	004-178 B	004-228 B	006-053 A
004-079	A	004-129 A	004-179 A	004-229 A	006-054 A
004-080	A	004-130 D	004-180 B	004-230 B	006-055 A
004-081	A	004-131 B	004-181 A	004-231 B	006-056 A
004-082	A	004-132 B	004-182 A	004-232 A	006-057 B
004-083	A	004-133 B	004-183 C	004-233 D	006-058 B
004-084	A	004-134 B	004-184 B	004-234 B	006-059 A
004-085	A	004-135 B	004-185 A	004-235 A	006-060 A
004-086	A	004-136 A	004-186 A	006-002 D	006-061 A
004-087	A	004-137 A	004-187 A	006-003 D	006-062 A
004-088	A	004-138 A	004-188 B	006-005 D	006-063 A
004-089	A	004-139 A	004-189 C	006-006 D	006-064 B
004-090	B	004-140 B	004-190 A	006-007 C	006-065 A
004-091	A	004-141 A	004-191 B	006-008 D	006-067 C
004-092	A	004-142 B	004-192 C	006-009 D	006-068 A

006-070	A	006-123 A	006-173 A	006-223 A	006-273 D
006-071	A	006-124 A	006-174 A	006-224 B	006-274 A
006-072	B	006-125 A	006-175 B	006-225 B	006-275 A
006-073	A	006-126 A	006-176 A	006-226 A	006-276 A
006-074	D	006-127 B	006-177 A	006-227 A	006-277 A
006-075	A	006-128 B	006-178 A	006-228 A	006-278 A
006-076	A	006-129 A	006-179 C	006-229 A	006-279 A
006-077	B	006-130 B	006-180 A	006-230 B	006-280 A
006-078	A	006-131 A	006-181 D	006-231 A	006-281 A
006-079	A	006-132 A	006-182 A	006-232 A	006-282 A
006-080	A	006-133 B	006-183 A	006-233 B	006-283 B
006-081	A	006-134 B	006-184 A	006-234 A	006-284 A
006-082	A	006-135 A	006-185 B	006-235 B	006-285 A
006-083	A	006-136 A	006-186 A	006-236 A	006-286 A
006-084	A	006-137 B	006-187 A	006-237 A	006-287 A
006-085	A	006-138 B	006-188 A	006-238 A	006-288 A
006-086	A	006-139 B	006-189 B	006-239 A	006-289 A
006-087	A	006-140 C	006-190 A	006-240 A	006-290 A
006-088	B	006-141 D	006-191 B	006-241 A	006-291 B
006-089	B	006-142 A	006-192 B	006-242 A	006-292 A
006-090	D	006-143 A	006-193 A	006-243 B	006-293 A
006-091	B	006-144 A	006-194 B	006-244 A	006-294 B
006-092	A	006-145 A	006-195 A	006-245 A	006-295 B
006-093	A	006-146 A	006-196 B	006-246 B	006-296 A
006-094	B	006-147 A	006-197 B	006-247 A	006-297 A
006-095	D	006-148 A	006-198 A	006-248 A	006-298 A
006-096	B	006-149 B	006-199 A	006-249 A	006-299 A
006-097	A	006-150 B	006-200 A	006-250 A	006-300 A
006-098	A	006-151 B	006-201 A	006-251 A	006-301 B
006-099	B	006-152 B	006-202 C	006-252 A	006-302 B
006-100	A	006-153 A	006-203 D	006-253 B	006-303 A
006-101	B	006-154 A	006-204 A	006-254 B	006-304 A
006-102	B	006-155 A	006-205 A	006-255 A	006-305 B
006-103	A	006-156 A	006-206 A	006-256 A	006-306 A
006-104	A	006-157 A	006-207 A	006-257 A	006-307 A
006-107	A	006-158 B	006-208 A	006-258 C	006-308 A
006-108	B	006-159 A	006-209 A	006-259 A	006-309 A
006-109	A	006-160 A	006-210 A	006-260 A	006-310 A
006-110	A	006-161 A	006-211 A	006-261 A	006-311 A
006-111	A	006-162 C	006-212 A	006-262 A	006-312 A
006-112	A	006-163 A	006-213 A	006-263 A	006-313 A
006-113	A	006-164 B	006-214 A	006-264 A	006-314 A
006-114	A	006-165 B	006-215 A	006-265 B	006-315 A
006-115	D	006-166 A	006-216 B	006-266 A	006-316 B
006-116	A	006-167 A	006-217 A	006-267 A	006-317 A
006-118	D	006-168 A	006-218 A	006-268 A	006-318 B
006-119	B	006-169 A	006-219 A	006-269 B	006-319 B
006-120	B	006-170 A	006-220 A	006-270 A	006-320 C
006-121	A	006-171 A	006-221 A	006-271 A	006-321 A
006-122	A	006-172 A	006-222 A	006-272 B	006-322 A

006-323	A	006-373 A	006-423 B	006-474 A	006-524 A
006-324	A	006-374 B	006-424 B	006-475 A	006-525 A
006-325	A	006-375 A	006-425 B	006-476 A	006-526 A
006-326	A	006-376 A	006-426 D	006-477 A	006-527 C
006-327	A	006-377 A	006-428 C	006-478 A	006-528 B
006-328	A	006-378 A	006-429 A	006-479 A	006-529 D
006-329	A	006-379 A	006-430 A	006-480 A	006-530 A
006-330	A	006-380 B	006-431 B	006-481 D	006-531 A
006-331	A	006-381 B	006-432 B	006-482 A	006-532 D
006-332	A	006-382 B	006-433 A	006-483 A	006-533 B
006-333	A	006-383 A	006-434 C	006-484 B	006-534 D
006-334	A	006-384 A	006-435 A	006-485 A	006-535 C
006-335	A	006-385 A	006-436 B	006-486 A	006-536 D
006-336	A	006-386 A	006-437 B	006-487 A	006-537 B
006-337	B	006-387 A	006-438 B	006-488 A	006-538 A
006-338	B	006-388 A	006-439 B	006-489 A	006-539 A
006-339	B	006-389 A	006-440 B	006-490 C	006-540 A
006-340	A	006-390 A	006-441 B	006-491 B	006-541 A
006-341	B	006-391 B	006-442 A	006-492 B	006-542 A
006-342	A	006-392 A	006-443 A	006-493 B	006-543 A
006-343	A	006-393 B	006-444 C	006-494 B	006-544 A
006-344	A	006-394 A	006-445 A	006-495 A	006-545 A
006-345	A	006-395 B	006-446 B	006-496 A	006-546 A
006-346	A	006-396 A	006-447 B	006-497 A	006-547 A
006-347	B	006-397 A	006-448 C	006-498 A	006-548 A
006-348	B	006-398 A	006-449 C	006-499 B	006-549 A
006-349	A	006-399 A	006-450 D	006-500 B	006-550 A
006-350	A	006-400 A	006-451 A	006-501 B	006-551 A
006-351	A	006-401 B	006-452 A	006-502 A	006-552 B
006-352	A	006-402 A	006-453 A	006-503 A	006-553 A
006-353	A	006-403 B	006-454 A	006-504 C	006-554 B
006-354	A	006-404 A	006-455 A	006-505 A	006-555 A
006-355	A	006-405 A	006-456 A	006-506 A	006-556 A
006-356	A	006-406 A	006-457 A	006-507 A	006-557 A
006-357	B	006-407 A	006-458 A	006-508 A	006-558 A
006-358	A	006-408 A	006-459 A	006-509 A	006-559 A
006-359	A	006-409 A	006-460 A	006-510 A	006-560 B
006-360	A	006-410 A	006-461 A	006-511 A	006-561 A
006-361	A	006-411 A	006-462 A	006-512 A	006-562 A
006-362	A	006-412 A	006-463 A	006-513 A	006-563 A
006-363	A	006-413 A	006-464 A	006-514 C	006-564 D
006-364	A	006-414 A	006-465 A	006-515 A	006-565 D
006-365	A	006-415 A	006-466 B	006-516 A	006-566 D
006-366	C	006-416 A	006-467 B	006-517 A	006-567 B
006-367	B	006-417 A	006-468 A	006-518 C	006-568 C
006-368	A	006-418 A	006-469 A	006-519 A	006-569 B
006-369	A	006-419 A	006-470 B	006-520 A	006-570 B
006-370	A	006-420 A	006-471 A	006-521 A	006-571 C
006-371	A	006-421 C	006-472 A	006-522 A	006-572 B
006-372	B	006-422 A	006-473 A	006-523 A	006-573 B

006-574	B	012-017D	016-016 D	027-036 A	037-004 A
006-575	B	012-018D	016-017 B	027-037 B	037-005 A
006-576	A	012-019C	016-018 D	027-038 B	039-001 A
006-577	A	012-020D	016-020 D	027-039 B	039-002 A
006-578	A	012-021A	016-024 D	027-040 B	039-003 A
006-579	A	012-022D	018-001 D	027-041 A	039-004 A
006-580	A	012-023D	019-019 D	027-042 A	039-005 C
006-581	A	012-024D	020-002 D	029-001 C	041-001 A
006-582	A	012-025B	022-002 D	029-003 B	041-002 A
006-583	A	012-026D	022-003 A	029-004 A	041-003 B
006-584	A	012-027C	022-004 D	029-005 A	041-004 C
006-585	A	012-028D	022-005 A	029-006 A	041-005 C
006-586	A	012-029D	022-006 C	029-007 B	041-006 C
006-587	A	012-030D	022-007 D	029-008 B	041-007 D
006-588	A	012-031B	022-008 D	029-009 D	041-008 B
006-589	A	012-032C	027-001 A	029-010 D	041-009 B
006-590	A	012-033B	027-002 B	029-011 D	041-010 A
006-591	A	012-034D	027-003 A	029-012 A	041-011 A
006-592	A	012-035D	027-004 A	029-013 B	041-012 A
006-593	A	012-036B	027-005 D	029-014 C	042-000 A
006-594	A	012-037C	027-006 D	029-015 C	043-000 A
006-595	A	012-038B	027-007 B	029-016 A	044-000 B
006-596	A	014-001 A	027-008 B	029-017 A	045-000 D
006-597	A	014-002 A	027-009 B	029-018 A	046-000 D
006-598	A	014-003 C	027-010 B	029-019 A	047-000 C
008-001	B	014-004 B	027-011 B	031-001 D	
008-002	B	014-005 A	027-012 C	031-002 D	
008-003	D	014-007 C	027-013 B	031-003 D	
008-004	A	014-008 D	027-014 B	031-004 B	
008-005	A	014-009 A	027-015 D	031-005 D	
008-006	A	014-010 B	027-016 D	031-006 D	
008-007	A	014-011 B	027-017 B	033-002 D	
008-008	A	014-012 C	027-018 C	033-003 D	
008-009	A	014-013 B	027-019 B	033-004 C	
008-010	A	014-014 A	027-020 B	033-005 D	
008-011	B	014-015 C	027-021 B	033-006 D	
010-001	A	014-016 A	027-022 B	033-007 D	
010-002	B	014-017 A	027-023 C	035-001 A	
012-003	D	014-018 B	027-024 B	035-002 A	
012-004	B	014-019 A	027-025 B	035-003 A	
012-005	B	014-020 D	027-026 C	035-004 A	
012-006	B	014-021 D	027-027 B	035-005 A	
012-007	D	016-001 D	027-028 B	035-006 A	
012-008	B	016-005 D	027-029 B	035-007 A	
012-009	A	016-008 D	027-030 B	035-008 A	
012-012	B	016-009 B	027-031 A	035-009 A	
012-013	B	016-011 D	027-032 A	035-009 B	
012-014	D	016-012 D	027-033 A	037-001 A	
012-015	C	016-014 D	027-034 B	037-002 A	
012-016	D	016-015 D	027-035 B	037-003 A	

Las concentraciones de los compuestos de prueba se ajustaron a 100 nM. Los compuestos de prueba se examinaron utilizando kits Profiler Pro (Caliper) en términos de actividad frente a cada uno de los 170 tipos de quinasas, excluyendo a Syk. Como resultado, se obtuvieron compuestos altamente selectivos (Ejemplo 6-296,

Ejemplo 6-368 y Ejemplo 6-395) que tienen tasas inhibitoras de quinasas del 75 % o más con respecto a solo 0 a 2 tipos de quinasas. También se obtuvo un compuesto (Ejemplo 6-157) que tiene una tasa de inhibición de quinasas del 75 % o más con respecto a 12 tipos de quinasas. Además, se obtuvo un inhibidor (Ejemplo 6-373) que tiene una tasa inhibitora de quinasas del 75 % o más con respecto a 24 tipos de quinasas.

5

Ejemplo de prueba 2: Ensayo de generación de TNF α

La Tabla 22 muestra los resultados de prueba obtenidos mediante el método de prueba descrito en "Ensayo de generación de TNF α " en el Ejemplo de Prueba 2. Además, en la Tabla 22 se utiliza lo siguiente para indicar los

10

A: Hasta 65 nM

B: 65 a 130 nM

C: 130 a 200 nM

15 [Tabla 22]

002-001	A	002-163	C	004-028	B	004-104	C	006-035	A
002-003	B	002-165	B	004-029	C	004-105	C	006-040	A
002-004	C	002-169	C	004-030	C	004-106	C	006-043	C
002-005	C	002-170	B	004-031	C	004-109	C	006-044	A
002-007	B	002-172	C	004-032	C	004-113	C	006-046	C
002-013	B	002-173	C	004-033	C	004-114	B	006-049	A
002-014	B	002-175	A	004-035	C	004-117	C	006-050	B
002-015	C	002-185	A	004-036	B	004-118	B	006-051	B
002-017	C	002-186	B	004-037	B	004-123	C	006-052	B
002-020	B	002-187	A	004-039	C	004-125	B	006-053	A
002-024	C	002-188	B	004-040	C	004-127	C	006-054	B
002-025	B	002-189	B	004-042	B	004-128	B	006-055	A
002-030	C	002-190	C	004-043	B	004-129	B	006-056	A
002-032	C	002-191	B	004-044	C	004-132	B	006-057	B
002-037	C	002-193	C	004-046	C	004-134	C	006-058	B
002-038	B	002-196	B	004-049	C	004-141	B	006-060	A
002-041	B	002-197	C	004-050	C	004-143	B	006-061	A
002-042	C	002-198	B	004-051	C	004-149	C	006-062	A
002-048	C	002-199	C	004-053	B	004-159	B	006-063	A
002-053	B	002-200	A	004-054	B	004-160	C	006-064	C
002-054	B	002-201	B	004-055	B	004-161	C	006-065	B
002-055	C	002-204	B	004-056	C	004-162	C	006-068	C
002-056	C	002-205	B	004-058	B	004-163	A	006-070	B
002-057	B	002-206	A	004-059	A	004-164	C	006-072	A
002-058	B	002-207	B	004-060	A	004-168	C	006-075	A
002-059	C	002-208	B	004-061	A	004-172	B	006-076	A
002-060	B	002-209	B	004-062	A	004-181	C	006-078	C
002-066	C	002-210	B	004-064	A	004-188	B	006-080	C
002-073	C	004-002	A	004-065	B	004-190	C	006-082	B
002-097	C	004-003	A	004-068	B	004-191	B	006-083	B
002-100	C	004-004	B	004-069	B	004-195	B	006-087	B
002-110	C	004-005	B	004-071	C	004-196	C	006-092	A
002-113	C	004-006	B	004-072	C	004-197	B	006-093	A
002-114	A	004-007	B	004-073	B	004-198	B	006-094	B
002-115	C	004-008	A	004-074	B	004-199	C	006-096	A
002-117	B	004-011	C	004-075	C	004-201	C	006-097	A
002-118	C	004-012	A	004-076	C	004-213	B	006-098	A
002-123	C	004-013	A	004-077	B	004-214	C	006-099	A
002-125	B	004-014	C	004-078	B	004-215	B	006-100	B
002-126	B	004-016	B	004-079	A	004-217	B	006-101	B
002-131	B	004-017	B	004-082	C	004-218	B	006-102	B
002-134	B	004-018	B	004-089	B	004-219	B	006-103	A
002-137	C	004-019	C	004-091	B	004-220	B	006-104	B
002-139	B	004-020	C	004-092	B	004-222	C	006-107	A
002-140	C	004-022	B	004-093	C	004-226	C	006-108	B
002-141	B	004-023	B	004-094	C	004-227	C	006-109	B
002-142	C	004-024	C	004-095	C	004-228	B	006-110	B
002-144	C	004-025	A	004-096	B	004-229	B	006-111	B
002-155	B	004-026	A	004-097	B	004-235	B	006-112	B
002-160	C	004-027	C	004-103	B	006-028	A	006-113	A

006-114	B	006-180	A	006-251	A	006-307	B	006-371	B
006-116	C	006-192	B	006-252	B	006-308	B	006-372	B
006-117	A	006-193	A	006-253	C	006-309	B	006-373	A
006-119	C	006-194	B	006-255	B	006-310	B	006-374	C
006-121	C	006-195	A	006-256	B	006-311	B	006-375	B
006-122	B	006-196	B	006-257	A	006-312	B	006-376	A
006-123	C	006-198	B	006-258	C	006-313	B	006-377	A
006-124	C	006-199	B	006-259	A	006-314	A	006-378	B
006-125	B	006-200	B	006-260	A	006-315	A	006-379	C
006-126	A	006-201	C	006-261	A	006-316	C	006-380	B
006-128	C	006-204	B	006-262	A	006-317	C	006-381	B
006-129	A	006-206	C	006-263	A	006-318	C	006-383	A
006-130	B	006-207	A	006-264	A	006-321	C	006-384	A
006-132	C	006-208	B	006-265	C	006-322	A	006-385	B
006-133	C	006-209	B	006-266	A	006-323	B	006-386	A
006-142	A	006-210	A	006-267	A	006-324	C	006-387	B
006-143	C	006-211	A	006-268	A	006-329	A	006-388	B
006-144	B	006-212	C	006-269	B	006-330	A	006-389	B
006-145	B	006-213	C	006-270	A	006-331	B	006-390	B
006-146	A	006-214	B	006-271	A	006-332	A	006-392	B
006-147	C	006-215	B	006-272	B	006-333	B	006-394	B
006-148	C	006-216	B	006-274	B	006-334	B	006-395	B
006-153	A	006-217	A	006-275	A	006-335	C	006-396	B
006-154	B	006-218	B	006-276	A	006-336	C	006-397	A
006-155	B	006-219	B	006-277	B	006-338	B	006-398	B
006-156	C	006-220	A	006-278	A	006-342	A	006-400	A
006-157	B	006-221	B	006-279	B	006-343	B	006-401	C
006-159	C	006-222	B	006-281	A	006-344	A	006-402	C
006-160	B	006-223	A	006-282	A	006-345	B	006-403	C
006-161	A	006-224	A	006-284	C	006-346	C	006-404	C
006-163	B	006-226	B	006-285	B	006-348	B	006-405	C
006-165	B	006-227	C	006-286	A	006-350	B	006-406	B
006-166	A	006-228	C	006-287	B	006-351	B	006-407	C
006-167	A	006-229	B	006-288	C	006-352	A	006-408	C
006-168	A	006-232	C	006-289	A	006-353	A	006-409	C
006-169	A	006-233	C	006-290	A	006-354	B	006-410	B
006-170	B	006-234	B	006-291	C	006-355	B	006-411	C
006-172	B	006-236	A	006-293	B	006-356	A	006-412	C
006-173	B	006-237	A	006-294	B	006-357	B	006-414	B
006-174	A	006-238	A	006-295	C	006-358	A	006-415	B
006-176	B	006-239	A	006-296	B	006-359	A	006-416	B
006-177	C	006-240	A	006-297	B	006-360	B	006-417	B
006-178	A	006-241	B	006-298	A	006-361	B	006-418	B
006-180	C	006-242	B	006-299	A	006-362	C	006-420	B
006-182	C	006-244	B	006-300	A	006-363	B	006-429	B
006-184	B	006-245	B	006-301	B	006-364	B	006-430	B
006-185	B	006-247	C	006-302	C	006-365	B	006-431	B
006-186	A	006-248	B	006-303	C	006-368	A	006-432	B
006-187	C	006-249	A	006-304	C	006-369	A	006-433	B
006-188	B	006-250	C	006-306	B	006-370	A	006-434	A

006-435	B	006-503	B	006-580	C	037-002	A
006-442	A	006-505	C	006-581	A	037-003	A
006-443	B	006-506	C	006-583	A	037-004	A
006-444	B	006-507	C	006-584	B	037-005	B
006-445	B	006-508	B	006-585	A	039-001	A
006-446	C	006-509	B	006-586	B	039-002	A
006-447	C	006-510	B	006-587	B	039-003	A
006-449	C	006-511	A	006-588	A	039-004	B
006-451	A	006-512	B	006-589	B	041-001	C
006-452	A	006-513	B	006-590	C	041-012	C
006-453	A	006-515	C	006-591	C	043-000	B
006-454	B	006-516	A	006-592	C	044-000	B
006-455	B	006-517	B	006-593	B		
006-456	C	006-519	B	006-596	B		
006-457	C	006-520	A	006-597	B		
006-458	C	006-521	B	006-598	C		
006-459	B	006-522	A	008-001	B		
006-460	B	006-523	A	008-006	A		
006-461	B	006-524	A	008-011	B		
006-464	B	006-525	B	010-001	A		
006-465	C	006-526	A	010-002	C		
006-466	B	006-531	B	012-005	C		
006-468	A	006-537	B	012-008	B		
006-469	A	006-539	C	012-009	B		
006-470	B	006-541	C	012-013	C		
006-471	A	006-543	B	012-031	B		
006-472	B	006-544	B	012-036	B		
006-473	A	006-545	B	014-001	A		
006-474	B	006-546	C	014-002	A		
006-475	C	006-547	B	014-005	A		
006-477	C	006-548	B	014-009	A		
006-478	B	006-550	C	014-010	B		
006-480	C	006-551	C	014-013	C		
006-483	A	006-552	B	014-014	C		
006-484	B	006-553	C	014-016	B		
006-485	B	006-554	C	014-017	C		
006-486	C	006-555	B	014-019	B		
006-487	C	006-556	B	027-020	C		
006-488	B	006-557	C	027-030	C		
006-489	C	006-558	B	027-033	C		
006-493	C	006-559	B	020-016	C		
006-494	C	006-563	C	035-001	B		
006-495	C	006-564	B	035-002	B		
006-496	B	006-565	B	035-003	B		
006-497	B	006-572	C	035-004	B		
006-498	B	006-575	C	035-005	C		
006-499	C	006-576	A	035-006	C		
006-500	B	006-577	A	035-007	B		
006-501	C	006-578	B	035-009	C		
006-502	B	006-579	B	037-001	A		

Ejemplo de prueba 3: Ensayo de señalización de fosforilación intracelular

- 5 Las células THP-1 inducidas a diferenciarse mediante IFN γ se recogieron como se describe en el Ejemplo de prueba 2 y se incubaron con compuestos de prueba durante 30 minutos. Después de eso, las células mezcladas con los compuestos se sembraron en una placa recubierta con IgG humana, seguido de incubación a 37 °C durante 45 minutos. A continuación, se preparó un lisado celular usando tampón de lisis AlphaScreen SureFire (PerkinElmer).

Posteriormente, se añadió ImmunoPure Lane Marker Reducing Sample Buffer (Thermo), seguido del tratamiento a 95 °C durante 5 minutos. Por lo tanto, se prepararon muestras para transferencia de Western, seguido de una electroforesis con SDS para la separación de proteínas y las muestras se transfirieron a una membrana de PVDF Immobilon FL (Millipore). Para el tratamiento de bloqueo la membrana a la que se habían transferido las proteínas se incubó en tampón de bloqueo Odyssey (LI-COR) a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, las proteínas se hicieron reaccionar durante una noche con anticuerpos primarios [anticuerpo para SLP76, anticuerpo para AKT, anticuerpo para fosfo-AKT (Ser473), anticuerpo para MEK, anticuerpo para fosfo-MEK (Tyr128), anticuerpo para fosfo-p38 (Thr180/Tyr182), anticuerpo para fosfo-JNK (Thr183/Tyr185) (Cell Signaling Technology), anticuerpo para fosfo-SLP76 (Tyr128), anticuerpo para p38 y anticuerpo para JNK (BD Biosciences)], a 4 °C.

Al día siguiente, las proteínas se hicieron reaccionar con anticuerpos secundarios marcados con fluorescencia [de burro anti-IgG de conejo IRDye 680, burro anti-IgG de ratón IRDye 680, burro anti-IgG de conejo IRDye 800CW y burro I anti-IgG de ratón RDye 800CW (LI-COR)] a temperatura ambiente durante 1 hora y la detección se realizó utilizando el sistema Odyssey Infrared Imaging. Como resultado, se reveló que la adición de los compuestos provoca la inhibición de la fosforilación de SLP76, Akt, Mek, p38MAPK y JNK2, que son moléculas emplazadas aguas abajo de Syk, como se muestra en la Fig. 1.

Ejemplo de prueba 4: Ensayo de diferenciación de osteoclastos

Se sembraron en una placa de 96 pocillos (3.000 células/pocillo) células RAW264, que es una línea de células similares a macrófagos de ratón, a las células de la misma se añadió RANKL (R&D) (concentración final: 150 ng/ml) y un compuesto de prueba, y se cultivó durante 4 días, seguido de tinción con fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP), que es un marcador de osteoclastos. La Fig. 2 muestra un ejemplo donde se usó un compuesto que tenía la capacidad de inhibir la diferenciación de osteoclastos.

Ejemplo de prueba 5: Ensayo de fagocitosis dependiente de anticuerpos

Se cultivaron células THP-1 (2×10^5 células/ml), que son una línea celular similar a monocitos humanos, en presencia de IFN γ 10 ng/ml durante 2 días, de forma que se indujo a las células a diferenciarse en células similares a macrófagos. Se recogieron las células THP-1 que se habían inducido a diferenciarse. Las células (5×10^4 células/pocillo) se hicieron reaccionar con compuestos de prueba que tenían unas determinadas concentraciones a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eso, se sometieron a opsonización *Escherichia coli* (Life Technologies) marcadas con un colorante sensible al pH (pHrodo), usando un anticuerpo anti-*Escherichia coli* (Molecular Probes). A continuación, el resultante se añadió a las células THP-1 mezcladas con compuestos de prueba que se habían inducido a diferenciar, seguido de la incubación a 37 °C durante 3 horas. En el momento de la adición de *Escherichia coli* opsonizadas, se añadió simultáneamente a las mismas un colorante fluorescente que puede permear células (Calceína AM) y se determinó cuantitativamente la fagocitosis de las *Escherichia coli* opsonizadas en células viables, usando un analizador de células 1N.

Los resultados de la prueba obtenidos mediante el método de prueba anterior se enumeran a continuación en la Tabla 23. Además, en la Tabla 23 se utiliza lo siguiente para indicar las pautas para la evaluación de la CI₅₀ en la inhibición de la fagocitosis.

A: Hasta 1 μ M

B: 1 a 3 μ M

C: 3 a 6 μ M

[Tabla 23]

002-001 B	006-052 B	006-278 B	008-006 A
002-134 B	006-054 B	006-301 B	008-007 C
004-008 A	006-060 B	006-311 B	008-009 C
004-013 B	006-067 B	006-322 A	012-008 B
004-017 C	006-098 A	006-342 B	014-001 B
004-031 B	006-157 A	006-368 A	022-003 B
004-042 B	006-165 B	006-375 B	022-005 A
004-060 B	006-173 B	006-376 B	029-012 C
004-079 B	006-177 B	006-377 B	
004-120 A	006-211 B	006-383 B	
004-228 B	006-219 B	006-384 A	
006-021 B	006-249 B	006-395 B	
006-038 B	006-257 B	006-433 B	
006-049 C	006-263 B	006-468 A	
006-050 C	006-270 B	008-005 B	

Ejemplo de prueba 6: Prueba de Ames

Se utilizaron para la prueba de Ames cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98 y TA1537) y una de *Escherichia coli* (WP2uvrA).

- 5 Se añadió una solución que contenía un compuesto de ensayo (0,1 ml) a un tubo de ensayo. Se añadió al tubo tampón Na-fosfato 0,1 M (0,5 ml), para que no se produzca activación metabólica (S9 (-)), o se añadió al tubo una mezcla S-9 (Kikkoman) (0,5 ml) para que se produzca activación metabólica (S9 (+)). Además, se añadió al tubo una suspensión de células bacterianas precultivadas (0,1 ml), seguido de agitación a 37 °C durante 20 minutos. Después
- 10 de eso, se añadieron 2 ml de Top Agar (una solución preparada mezclando L-histidina 5 mM y una solución de preparación de D-biotina 5 mM en una relación de volumen de 99:1, en una solución acuosa Bacto™ Agar para *salmonella*, 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 relación de volumen de 99:1 en una solución acuosa de Bacto™ Agar para *Escherichia coli*), seguido de agitación suficiente. El contenido del tubo se vertió en placas de agar de medio mínimo-glucosa y se cultivó a 37 °C durante 48 horas.

Se recontó el número de colonias utilizando un analizador de colonias automatizado. Además, el valor de medición se definió como el promedio de recuentos de colonias para dos placas.

- 20 Los resultados de la prueba se obtuvieron para distintas dosis. Cuando el número promedio de colonias retromutadas por placa para un compuesto de prueba era de al menos dos veces o menos de dos veces que para el control negativo (disolvente DMSO solo), se determinó que tal compuesto de prueba arrojaba un resultado de prueba positivo o negativo, respectivamente. Además, una sustancia de prueba se evaluó exhaustivamente como que arrojaba un resultado positivo cuando un aumento en el número promedio de colonias retromutadas se correlacionaba con la dependencia de la dosis o la reproducibilidad.
- 25

Los compuestos enumerados en la Tabla 24 se probaron mediante el método de prueba anterior. Como resultado, se encontró que cada compuesto arrojó un resultado de prueba negativo.

- 30 [Tabla 24]

002-082	004-196	006-195	006-395
002-085	004-198	006-196	006-400
002-086	004-199	006-199	006-416
002-088	004-219	006-207	006-418
002-090	006-125	006-208	006-429
002-093	006-129	006-210	006-431
002-097	006-134	006-214	006-434
002-100	006-141	006-219	006-435
002-125	006-142	006-220	006-464
002-127	006-146	006-221	006-466
002-131	006-149	006-234	006-468
002-134	006-150	006-237	006-471
002-137	006-153	006-238	006-484
002-155	006-154	006-248	
002-204	006-156	006-249	
002-206	006-157	006-270	
002-208	006-161	006-278	
002-209	006-165	006-312	
004-143	006-169	006-356	
004-149	006-170	006-368	
004-153	006-177	006-373	
004-157	006-180	006-375	
004-158	006-190	006-377	
004-172	006-191	006-377	
004-188	006-192	006-383	
004-188	006-193	006-388	
004-195	006-194	006-392	

Ejemplo de prueba 7: Prueba de micronúcleos usando células en cultivo

- Se sembraron células CHL (de pulmón de hámster chino) en una placa de 96 pocillos (5000 células/pocillo) y se cultivaron a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 24 horas. Después de eso, Las células CHL se dividieron en un grupo sin activación metabólica (S9 (-)) y un grupo de activación metabólica (S9 (+)). Para una prueba de anomalías cromosómicas (Kikkoman) se añadió a cada grupo solución salina tamponada con fosfato (abreviada en lo sucesivo en el presente documento como PBS(-)) o mezcla S-9 congelada descongelada. Además se añadieron las sustancias de prueba, seguido del cultivo a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 6 horas. A continuación, la placa se lavó con PBS (-) y se añadió otra vez a la misma una solución de cultivo (100 µl), seguido del cultivo a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 18 horas. Las células se fijaron con etanol, seguido de la eliminación del PBS (-). Se añadieron 100 µl de PBS(-) que contenía 2 µg/ml de Hoechst 33342 (Invitrogen) y 2 µg/ml de CellMask (Invitrogen) a las células, y las células se tiñeron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las células se lavaron una vez con PBS(-), se añadió PBS(-) (100 µl) a las mismas, y se realizó el análisis de imágenes usando un 1N Cell Analyzer (GE) para la detección de células que tenían micronúcleos. Para el cálculo de la frecuencia de micronúcleos se analizaron al menos 1000 células por pocillo. Además, al mismo tiempo que la prueba de micronúcleos se realizó una prueba de toxicidad celular usando CellTiter-GloBuffer (Promega), para evaluar la mutagenicidad de cada sustancia de prueba de acuerdo con los criterios descritos a continuación. Se realizó el análisis estadístico de Dunnett para una prueba de significación estadística.
- Los compuestos enumerados en la Tabla 25 se probaron mediante el método de prueba anterior. Como resultado, se encontró que cada compuesto arrojó un resultado de prueba negativo. Las siguientes son las pautas de evaluación.
- Positivo: Aumento estadísticamente significativo y relación con la dosis
Negativo: Sin aumento significativo
- Falso positivo: Aumento significativo y sin relación con la dosis o aumento significativo y fuerte toxicidad celular (tasa de supervivencia: 50 % o menos)

[Tabla 25]

002-134	006-237	006-368	006-471
002-155	006-257	006-373	006-483
002-186	006-267	006-376	006-484
002-203	006-268	006-383	006-496
002-056	006-270	006-384	006-506
004-143	006-278	006-386	006-507
004-198	006-281	006-392	006-508
004-216	006-285	006-416	006-522
004-219	006-286	006-429	006-523
004-228	006-290	006-431	006-524
006-144	006-296	006-432	006-526
006-154	006-311	006-433	
006-177	006-313	006-434	
006-195	006-322	006-435	
006-200	006-330	006-446	
006-201	006-332	006-451	
006-211	006-342	006-452	
006-219	006-350	006-459	
006-220	006-356	006-461	

30

Ejemplo de prueba 8: Artritis inducida por anticuerpos frente a colágeno tipo II de ratón

- Se analizó el compuesto sintetizado en el Ejemplo 8-1 para examinar los efectos sobre la artritis inducida por anticuerpos frente a colágeno tipo II de ratón. Se inyectó por vía intraperitoneal en ratones BALB/c hembras de 7 semanas (Charles River Laboratories Japón, Inc.) una mezcla de anticuerpos anti-colágeno tipo II (Chondrex) (1,5 mg por ratón) (día 0). Tres días después (día 3) se inyectó por vía intraperitoneal una solución de LPS 0111: B4 (Chondrex) (50 µg), induciendo de este modo la artritis. Las puntuaciones de hinchazón se determinaron una vez al día para las cuatro extremidades de cada ratón, desde el día 3 hasta el día 14. En concreto, la evaluación se llevó a cabo utilizando una escala de doce puntos para la suma de las puntuaciones para las cuatro extremidades para cada ratón: 0 punto: sin cambio; 1 punto: eritema/hinchazón ligera en la región carpiana o en la región

tibiotarsiana/del talón; 2 puntos: hinchazón obvia en la región carpiana o en la región tibiotarsiana/del talón; 3 puntos: hinchazón intensa en las patas delanteras o traseras. El compuesto sintetizado en el Ejemplo 8-1 se administró por vía intraperitoneal a 30 mg/kg/día dos veces al día, en días consecutivos (desde el Día 0 hasta el Día 13). La puntuación de destrucción ósea se determinó basándose en imágenes de rayos X blandos de los cuatro miembros tomadas el día 14. En concreto, se determinaron la puntuación de osteoporosis (0: sin cambio; 0,5: una imagen de osteoporosis de una articulación y la vecindad de la articulación) y la puntuación de erosión ósea (0: sin cambio; 1: una imagen de destrucción ósea parcial de una articulación y la vecindad de la articulación; 2: una imagen de destrucción ósea completa de una articulación y la vecindad de la articulación) para los siguientes sitios de evaluación: patas delanteras: de la 2ª a la 5ª articulaciones interfalángicas, de la 1ª a la 5ª articulaciones interfalángicas y la región metacarpofalángica; patas traseras: de la 2ª a la 5ª articulaciones interfalángicas, de la 1ª a la 5ª articulaciones metatarsofalángicas, la región tibiotarsiana y el calcáneo. La puntuación de destrucción ósea se obtuvo como la suma de ambas puntuaciones, para calcular la puntuación total para las cuatro extremidades (la puntuación máxima de destrucción ósea: 105 puntos por ratón). Se encontró que el compuesto sintetizado en el Ejemplo 8-1 inhibía casi por completo el aumento en la puntuación de hinchazón y el aumento en la puntuación de destrucción ósea.

Ejemplo de prueba 9: Artritis inducida por colágeno tipo II de ratón (prueba de administración profiláctica y prueba de administración terapéutica)

Se analizaron los compuestos sintetizados en el Ejemplo 8-1, el Ejemplo 4-17 y el Ejemplo 6-49 para examinar los efectos sobre la artritis por de colágeno tipo II de ratón. A una solución de colágeno tipo II bovino (Koken Co., Ltd.) a 2 mg/ml disuelta en ácido acético 0,1 mol/l, se añadió una cantidad igual de adyuvante completo de Freund (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para preparar una emulsión. Una parte de la emulsión se inyectó por vía intradérmica en las bases de la cola de ratones DBA/1J macho de 7 u 8 semanas (Charles River Laboratories Japón, Inc.) a una dosis de 0,2 ml por ratón (cantidad de antígeno: 0,2 mg/ratón) dos veces, en el día 0 y el día 21, de forma que se indujera artritis. En la prueba de administración profiláctica cada compuesto se administró una vez al día desde el día 21 hasta el día 34 (1 a 30 mg/kg/día) y en la prueba de administración terapéutica se administró una vez al día desde el día 27 hasta el día 35 (25 mg/kg/día). Las puntuaciones de artritis para cuatro extremidades para cada ratón se determinaron comenzando el día 21. En concreto, la puntuación total de cuatro extremidades de un ratón se designó como la puntuación de artritis individual (12 puntos como máximo por ratón), basándose en lo siguiente: puntuación 0: sin cambio; puntuación 1: hinchazón de articulaciones de 1 o 2 dedos o hinchazón ligera de la región carpiana/región tibiotarsiana sola; puntuación 2: hinchazón de las articulaciones de al menos 3 dedos o hinchazón obvia de la región carpiana/región tibiotarsiana; y puntuación 3: hinchazón obvia en las patas delanteras o traseras.

Los compuestos sintetizados en el Ejemplo 8-1, el Ejemplo 4-17 y el Ejemplo 6-49 inhibieron fuertemente el avance de la artritis después del inicio, y el compuesto sintetizado en el Ejemplo 6-49 también inhibió fuertemente el avance de la artritis en la prueba de administración terapéutica también.

Ejemplo de prueba 10: Artritis inducida por colágeno tipo II de rata

Se analizaron los compuestos para examinar los efectos sobre la artritis por colágeno tipo II de rata. A una solución de colágeno tipo II bovino (Collagen Gijutsu Kenshu-Kai) a 3 mg/ml disuelta en ácido acético 0,05 mol/l, se añadió una cantidad igual de adyuvante incompleto de Freund (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para preparar una emulsión. Una parte de la emulsión (0,5 ml) se inyectó por vía intradérmica en las bases de la cola de ratas Lewis hembra de 7 u 8 semanas (Charles River Laboratories Japón, Inc.) (día 0). Cada rata se sometió al mismo tratamiento el día 7 después de la inoculación inicial de forma que se indujera artritis. Cada compuesto de prueba se administró una vez al día por vía oral desde el día 7 hasta el día 20. En un momento dado durante el período entre el día 7 y el día 21, se determinó el volumen de la pata 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 la hinchazón de las patas traseras en un 85 % o más, en comparación con el grupo control, en el caso de la administración oral a 10 mg/kg/día: los compuestos del Ejemplo 4-17, Ejemplo 6-49, Ejemplo 6-117, Ejemplo 6-157, Ejemplo 6-249, Ejemplo 6-322, Ejemplo 6-375) y Ejemplo 6-395.

Ejemplo de prueba 11: Modelo de trombocitopenia de ratón

Se analizaron los compuestos de prueba para examinar los efectos sobre la trombocitopenia de ratón. Se administró cada compuesto de prueba a ratones CD1 hembra de 5 a 7 semanas (Charles River Laboratories Japón, Inc.). Una hora después de eso, se administró a cada ratón por vía intravenosa un anticuerpo anti-CD41 (Integrina α IIb) de ratón (SCB) (1 μ g (200 μ l)) de manera que se indujera trombocitopenia. Cuatro horas después de la administración del anticuerpo anti-CD41 se realizó un muestreo de sangre a partir de la vena safena. Se recontó el número de trombocitos utilizando un analizador de hematología automatizado.

Mediante el método de prueba anterior se analizaron los siguientes compuestos y como resultado se observó una mejora en el número de trombocitos (50 % o más de mejora):

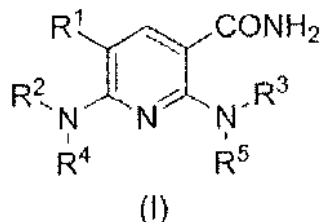
Ejemplo 4-228, Ejemplo 6-165, Ejemplo 6-168, Ejemplo 6-177, Ejemplo 6-211,
Ejemplo 6-249, Ejemplo 6-257, Ejemplo 6-263, Ejemplo 6-268, Ejemplo 6-296,
5 Ejemplo 6-301, Ejemplo 6-311, Ejemplo 6-322, Ejemplo 6-342, Ejemplo 6-368,
Ejemplo 6-375, Ejemplo 6-377, Ejemplo 6-383, Ejemplo 6-384, Ejemplo 6-395,
Ejemplo 6-433, Ejemplo 6-435 y Ejemplo 6-468.

10 [Aplicabilidad Industrial]

15 El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de la presente invención, tiene una excelente actividad inhibidora de Syk y, por lo tanto, es útil como una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades relacionadas con Syk.

REIVINDICACIONES

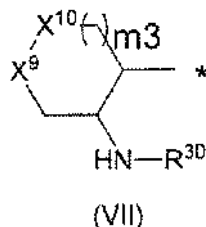
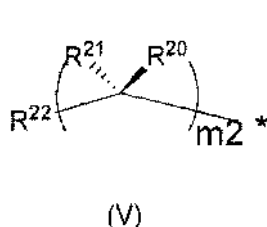
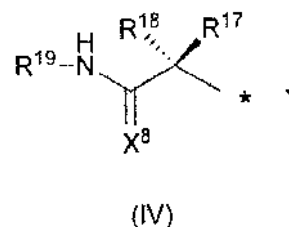
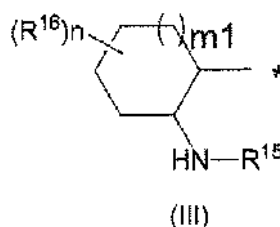
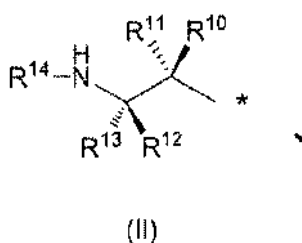
1. Un derivado de nicotinamida representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo:



en donde

R¹ representa un átomo de halógeno;

R² es un sustituyente representado por uno cualquiera de las siguientes fórmulas (II) a (V) y (VII):



en donde R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰ y R²¹ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁹ y R³⁰ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂ o acilo, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, X⁸ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o =NR²³ (en donde R²³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, alqueniilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ o alcoxi C₁₋₆, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente), R²² representa un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, X⁹ y X¹⁰ representan cada uno, independientemente un átomo de oxígeno, -NR³¹ (en donde R³¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, alqueniilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, acilo, alcocarbonilo C₁₋₆, ariloxycarbonilo u oxycarbonilo heterocíclico, que tiene cada uno opcionalmente al menos un sustituyente), o un grupo metileno (en donde uno de X⁹ y X¹⁰ representa un grupo metileno, y cuando m3 es 0, X¹⁰ representa un grupo metileno), m1 y m3 representan cada uno, independientemente, un número entero de 0 a 2, m2 representa un número entero de 1 o 2, en donde R²⁰ y R²¹ pueden ser diferentes cada uno del otro cuando m2 es 2, n representa un número entero de 0 a 4, R¹⁶ puede ser diferente cada uno del otro cuando n es de 2 a 4, y en donde R¹⁰ y R¹¹, R¹² y R¹³, R¹⁷ y R¹⁸, y R²⁰ y R²¹ pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente;

R³ representa un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente; y

R⁴ y R⁵ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₂, un grupo alqueniilo C₂₋₁₂ o un grupo alquinilo C₂₋₁₂;

en donde el grupo arilo es un grupo fenilo, naftilo, indanilo o indenilo; en donde el grupo heterocíclico se selecciona entre azetidino, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, piperidilo, tetrahidropiridilo, piridilo, homopiperidinilo, octahidroazocinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piperazinilo,

pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, homopiperazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, morfolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo, 1,1-dioxido-tiomorfolinilo, indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, quinolilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, indolidinilo, dihidrociclopentapiridilo, triazolopiridilo, pirazolopiridilo, piridopirazilo, purinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, isocromanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzodioxanilo, 1,4-benzodioxanilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzomorfolinilo, dihidropiranopiridilo, dihidrodioxinopiridilo, 1,3-dioxolopiridilo, dihidropiridooxazinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo y tiazolopiridilo;

en donde el sustituyente opcionalmente poseído por sustituyentes representados por R^2 se selecciona entre el grupo sustituyente α_{1-2} , en donde el grupo sustituyente α_{1-2} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo alquenilo C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo alquinilo C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo ariloxi que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo acilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-1} ; y un grupo representado por la fórmula $-Q^1-Q^2-NR^6R^7$ (en donde R^6 y R^7 representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquenilo C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquinilo C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, o R^6 y R^7 pueden formar un grupo amino cíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos; Q^1 representa $-NH-$, un grupo alquileo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquenileno C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquinileno C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, o un enlace; Q^2 representa un grupo representado por $-C(=X^7)-$ (en donde X^7 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo representado por $=NR^{29}$ (en donde R^{29} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquenilo C_{2-12} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquinilo C_{2-12} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente o un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente)), un grupo alquileo C_{1-6} , o un enlace), en donde el grupo sustituyente β_{1-1} consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, y un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno;

en donde el sustituyente opcionalmente poseído por los grupos arilo o heterocíclico representado por R^3 se selecciona entre el siguiente grupo sustituyente α_{2-2} , en donde el grupo sustituyente α_{2-2} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo alquenilo C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo alquinilo C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo ariloxi que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo acilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-1} ; y un grupo representado por la fórmula $-Q^3-Q^4-NR^{24}R^{25}$ (en donde R^{24} y R^{25} representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino

protector, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alqueno C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquino C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo ar-alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, o R^{24} y R^{25} pueden formar un grupo amino cíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos; Q^3 representa -NH-, un grupo alqueno C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alqueno C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, un grupo alquino C_{2-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente o un enlace; y Q^4 representa -C(=O)-, un grupo alqueno C_{1-6} o un enlace); y en donde el grupo sustituyente β_{2-1} consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo ar-alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, y un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

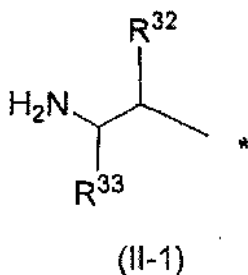
2. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sustituyente opcionalmente poseído por los sustituyentes representados por R^2 se selecciona entre el siguiente grupo sustituyente α_{1-3} , en donde

el grupo sustituyente α_{1-3} consiste en un grupo ciano; un grupo oxo; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-2} ; un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-2} ; un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{1-2} ; y un grupo representado por la fórmula $-Q^1-Q^2-NR^6R^7$ (en donde Q^1 , Q^2 , R^6 y R^7 tienen cada uno las mismas definiciones como las descritas en la reivindicación 1); en donde

el grupo sustituyente β_{1-2} consiste en un átomo de halógeno y un grupo amino opcionalmente protegido.

3. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^2 representa un grupo alquilo C_{1-12} que tiene, como sustituyente, un grupo amino opcionalmente protegido o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente, o un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene, como sustituyente, un grupo amino opcionalmente protegido o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente.

4. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es un sustituyente representado por la siguiente fórmula (II-1):



en donde R^{32} y R^{33} representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente γ_{1-2} , en donde

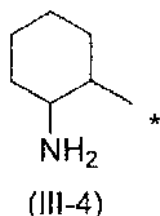
el grupo sustituyente γ_{1-2} consiste en un átomo de halógeno, y grupos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo y heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente.

5. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^{32} representa un grupo alquilo; un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo; o un grupo cicloalquilo sustituido con un grupo alquilo, que contienen cada uno de 3 a 5 átomos de carbono en total, o un grupo alcoxialquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono en total.

6. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^{32} representa un grupo metilo o etilo sustituido con un grupo heterocíclico.

7. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde R^{33} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} .

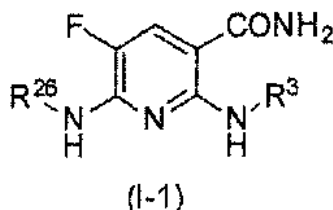
- 5 8. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es un sustituyente representado por la siguiente (III-4):



- 10 9. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde R^4 y R^5 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

10. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, el cual está representado por la siguiente fórmula (I-1):

15



en donde R^{26} es un sustituyente representado por una cualquiera de las fórmulas anteriores (II) a (V) y (VII), y R^3 es como se ha definido en la reivindicación 1.

20

11. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el grupo arilo o el grupo heterocíclico que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, representado por R^3 , es un grupo fenilo, piridilo, piridazinilo, quinoxalinilo o indazolilo.

- 25 12. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el grupo arilo o el grupo heterocíclico que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente, representado por R^3 , es un grupo piridilo, quinoxalinilo o indazolilo.

- 30 13. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sustituyente opcionalmente poseído por los grupos arilo o heterocíclico representado por R^3 se selecciona entre el siguiente grupo sustituyente α_{2-3} , en donde

el grupo sustituyente α_{2-3} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-2} ; un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-2} ; un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-2} ; un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-2} ; un grupo ariloxi que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-2} ; un grupo acilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-2} ; un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-2} ; un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-2} ; y un grupo representado por la fórmula $-Q^3-Q^4-NR^{24}R^{25}$ (en donde Q^3 , Q^4 , R^{24} y R^{25} son como se han definido en la reivindicación 1); en donde

el grupo sustituyente β_{2-2} consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, un grupo arilo que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno, y un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

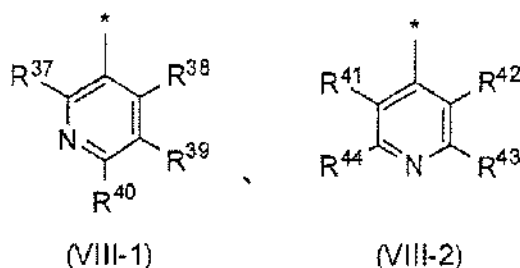
- 50 14. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde R^3

representa un grupo piridilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente α_{2-4} , en donde

el grupo sustituyente α_{2-4} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-3} ; y la fórmula $-Q^3-Q^4-NR^{24}R^{25}$ (en donde Q^3 , Q^4 , R^{24} y R^{25} tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente); en donde

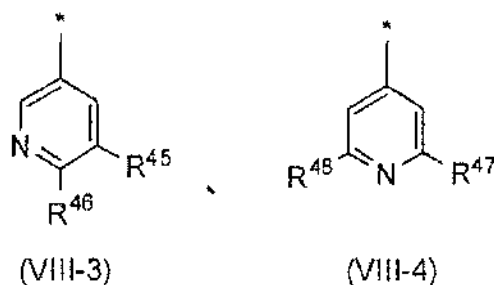
el grupo sustituyente β_{2-3} consiste en un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo; un grupo carboxilo opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; un grupo amino opcionalmente protegido; y un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 representa un grupo alquilenoxi C_{1-6} (en donde el extremo R^{36} es un grupo alqueno), R^{36} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heterocíclico, m4 representa un número entero de 1 a 3, y los Q^5 pueden ser diferentes unos de los otros cuando m4 es 2 o 3), arilo o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

15. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^3 representa un grupo piridilo representado por las siguientes fórmulas (VIII-1) o (VIII-2):



en donde R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente α_{2-6} ; en donde el grupo sustituyente α_{2-6} consiste en un átomo de halógeno; y un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo sustituyente β_{2-5} ; en donde el grupo sustituyente β_{2-5} consiste en un átomo de halógeno; y un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} y m4 tienen las mismas definiciones como las descritas anteriormente), arilo o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un átomo de halógeno.

16. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^3 representa un grupo piridilo representado por las siguientes fórmulas (VIII-3) o (VIII-4):



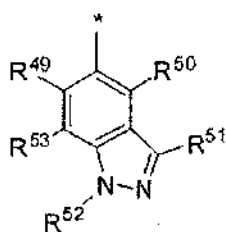
en donde R^{45} , R^{46} , R^{47} y R^{48} representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α_{2-6} descrito anteriormente.

17. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R^{45} representa un grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y $-Q^5m4-R^{36}$ (en donde Q^5 , R^{36} y m4 son como se han definido en la reivindicación 15), y R^{48} representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} .

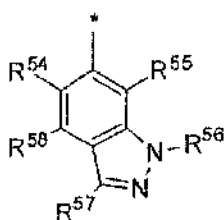
18. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R^{45} representa un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} que tienen opcionalmente al menos un átomo de halógeno, y R^{46} representa un grupo heterocíclico de 5 miembros en el anillo o 6 miembros en el anillo, que tienen cada uno

opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -Q⁵m₄-R³⁶ (en donde Q⁵, R³⁶ y m₄ son como se han definido en la reivindicación 15).

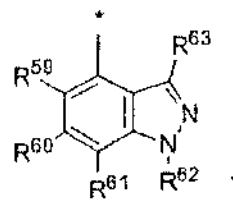
- 5 19. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R⁴⁷ y R⁴⁸ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆, arilo, alcoxi C₁₋₆ o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y -Q⁵m₄-R³⁶ (en donde Q⁵, R³⁶ y m₄ son como se han definido en la reivindicación 15).
- 10 20. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R³ representa un grupo indazolilo representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (IX-1) a (IX-6):



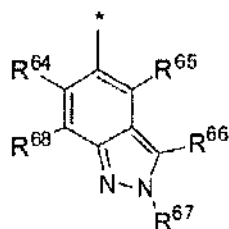
(IX-1)



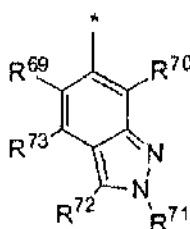
(IX-2)



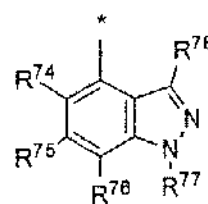
(IX-3)



(IX-4)

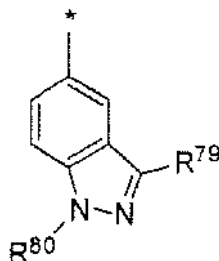


(IX-5)

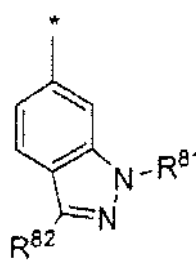


(IX-6)

- 15 en donde R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ y R⁷⁸ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, o un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α₂₋₆ descrito anteriormente como se ha definido en la reivindicación 15.
- 20 21. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R³ representa un grupo indazolilo representado por las siguientes fórmulas (IX-7) o (IX-8):

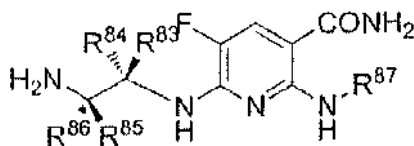


(IX-7)



(IX-8)

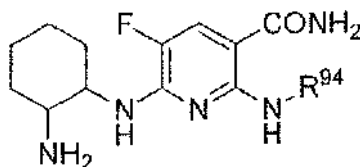
- 25 en donde R⁷⁹, R⁸⁰, R⁸¹ y R⁸² representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, o un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α₂₋₆ descrito anteriormente como se ha definido en la reivindicación 15.
22. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fórmula (I) está representada por la siguiente fórmula (I-2):



(I-2)

en donde R^{83} , R^{84} , R^{85} y R^{86} representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente α_{1-2} como se ha definido en la reivindicación 1, R^{87} tiene las mismas definiciones como las de R^3 como se ha definido en la reivindicación 1, en donde R^{83} y R^{84} , y R^{85} y R^{86} pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C_{3-8} o heterocíclico, que tienen cada uno opcionalmente al menos un sustituyente.

23. El derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fórmula (I) está representada por la siguiente fórmula (I-6):



(I-6)

en donde R^{94} tiene las mismas definiciones como las de R^3 como se ha definido en la reivindicación 1.

24. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de nicotinamida o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, para su uso en el tratamiento de reumatismo o de púrpura trombocitopénica idiopática.

26. Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-fenilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(3-metilfenilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(4-(morfolin-4-il)fenilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(2,6-dimetoxipiridin-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol-4-il)piridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(pirimidin-5-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1,5-naftiridin-3-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1,6-naftiridin-3-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1,6-naftiridin-8-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(8-nitroquinolin-3-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 2-(8-acetilaminoquinolin-3-ilamino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-(aminocarbonil)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-5-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 5-(3-aminocarbonil-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoropiridin-2-ilamino)nicotinato de metilo;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(6-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(2-metilpiridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol-2-il)piridin-5-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-ilamino)nicotinamida;
- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-pirrol-2-il)piridin-4-ilamino)nicotinamida;

- 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
 5 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(1-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(1-(cic)opropilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-ilamino)-nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(5-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(5-(2-tienil)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
 10 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(5-ciclopropilpiridin-3-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(5-(2-furil)piridin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(8-aminoquinolin-3-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilamino)nicotinamida;
 15 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-ilamino)nicotinamida;
 2-(8-(aminocarbonil)aminoquinolin-3-ilamino)-6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(piridin-4-ilamino)nicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 20 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-ilamino)nicotinamida;
 25 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(6-metoxiquinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 30 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(quinoxalin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolin-4-ilamino)nicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-5-ilamino)nicotinamida;
 35 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-benzimidazol-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(quinazolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(quinazolin-7-ilamino)nicotinamida;
 cis-6-(2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-benzimidazol-5-ilamino)nicotinamida;
 40 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(2-metilquinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-7-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(2-metilquinoxalin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-ilamino)nicotinamida;
 45 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2H-indazol-5-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 50 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(3-clorofenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(isoquinolin-4-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-5-fluoro-2-(1,8-naftiridin-3-ilamino)nicotinamida;
 5-fluoro-6-(2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 55 6-((1R)-2-amino-2-oxo-1-feniletilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2R)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2R)-1-amino-1-oxobutan-2-ilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2S)-2-amino-butilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2S)-2-amino-3-metilbutilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 60 6-((2S)-2-amino-2-feniletilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2R)-2-amino-3-metoxipropilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2S)-2-aminopropilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((2S)-2-amino-4-metilpentilamino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(3-aminopropilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 65 6-(cis-2-aminociclohexitilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexitilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida;

6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-bromo-2-(quinolin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-(3-metoxifenilamino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-cloro-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;

5 y
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-bromo-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida.

27. Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

10 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(6-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((5-ciano-6-morfolinopiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-(5-metilpiridin-3-ilamino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 15 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 2-((5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((2S,3R)-2-aminopentano3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((2S,3R)-2-aminohexano3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 20 6-((2S,3R)-2-aminopentano-3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-(2-fluorofenil)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-((2S,3R)-2-aminopentano3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metoxilsoquinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 6-((1R,2S)-2-aminopentano3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-((2S,3R)-2-aminohexano3-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((2S,3R)-2-aminohexano3-il)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoropiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 25 6-((2S,3R)-2-aminohexano3-il)amino)-5-fluoro-2-((2-propoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 (R)-6-((1-amino-4-metilpentan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((2R,3 S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((1R,2S)-2-amino-1-ciclopropilpropil)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 30 6-((1R,2S)-2-aminociclohexil)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-metilhexano3-il)amino)-5-fluoro-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-((2S,3R)-2-amino-5-metilhexano3-il)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-2-((2-etoxi-3-fluoropiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 35 6-((2R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutan-2-il)amino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((2S,3S)-3-amino-1-metoxibutan-2-il)amino)-5-fluoro-2-(quinolin-6-ilamino)nicotinamida;
 6-(2-aminoetilamino)-2-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-metilpiridin-3-il)amino)-nicotinamida; y
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metilpiridin-3-il)amino)-nicotinamida.

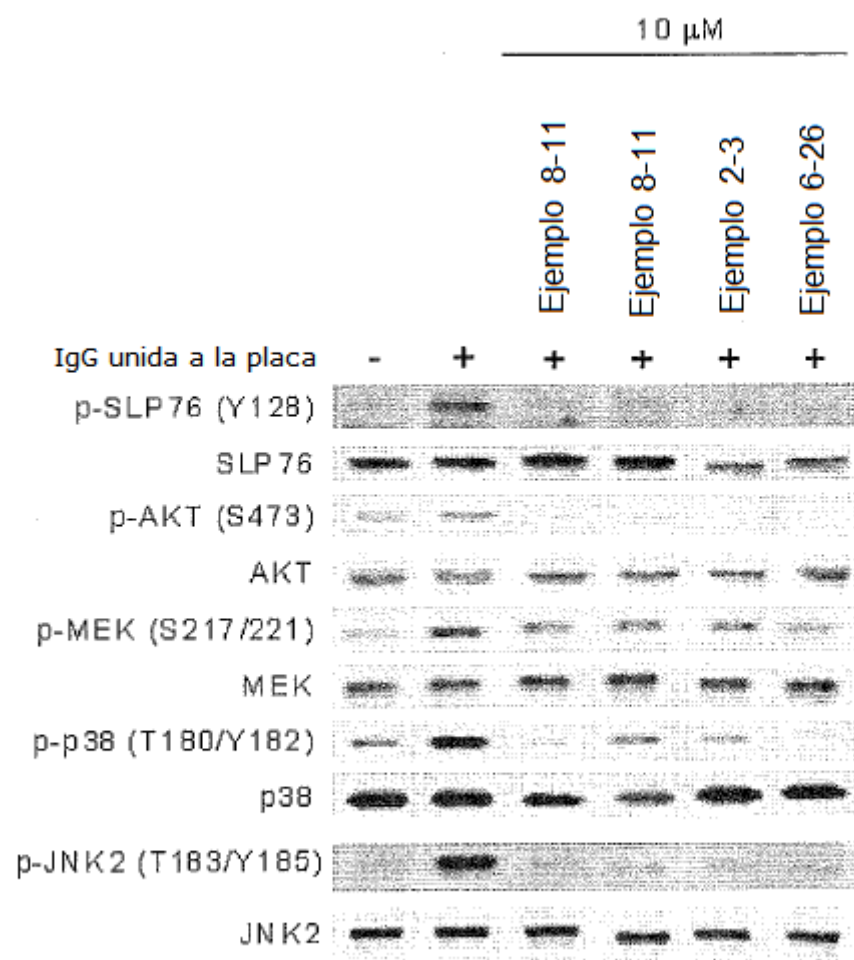
40 28. Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

6-(cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-fenilpiridin-3-il)amino)-nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5,6-dimetilpiridin-3-il) amino)-5-fluoronicotinamida;
 45 2-(1H-indazol-4-il) amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-4-il)-amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 50 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(2-(2-etoxietoxi)etil)-1H-indazol-4-il) amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-bencil-2H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietil)-2H-indazol-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-benzil-2H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 55 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-etilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metil-2H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 2-(2-(1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
 60 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-fenilpiridin-4-il) amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(furan-2-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-isopropoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(furan-3-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(metilamino)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 65 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(2-etoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-(2,6-dietoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;

- 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(5-metilfuran-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-((5-metilfuran-2-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metoxi-6-fenilpiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 5 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-morfolin-6-fenilpiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 2-((5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
 2-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-propoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-butoxipiridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 10 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-isobutoxipiridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metoxiquinolin-7-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)quinolin-7-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(1-metoxipropan-2-il)oxi)quinolin-7-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxibutoxi)quinolin-7-il)amino)nicotinamida;
 15 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)quinolin-7-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(1-ciclohexen-1-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(1-metoxipropan-2-il)oxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxibutoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 20 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)quinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-metoxiquinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-etoxiquinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-propoxiquinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2-etoxietoxi)quinolin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 25 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)quinolin-6-il)amino)nicotinamida;
 2-((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-4-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(furan-3-il)-6-metilpiridin-3-il)amino)nicotinamida;
 30 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-dimetoxiquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-dietoxiquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((4-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-b]quinoxalin-7-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 35 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2,3-dietilquinoxalin-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((1-etil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((1-propil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluorofenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2,4-difluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 40 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((6-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 2-((5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 45 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((6-ciclopropilpiridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 2-((3-(1H-pirazol-1-il)quinolin-7-il)amino)-6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2,3-difluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(2,5-difluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(3-cloro-2-fluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 50 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-((5-cloro-2-fluorofenil)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-2-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)piridin-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 55 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(3-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(cis-2-aminociclohexilamino)-5-fluoro-2-((2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 60 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-1H-indazol-4-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-6-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(quinolin-7-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(isoquinolin-6-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 65 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((5-(isoquinolin-7-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(quinolin-7-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida;

- 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(isoquinolin-6-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((2-(isoquinolin-7-il)piridin-4-il)amino)nicotinamida;
 6-(((cis)-2-aminociclohexil)amino)-2-((benzofuro[2,3-b]piridin-3-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-fluoro-2-((3-fluoro-1 -metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 5 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-3-fluoro-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-3-fluoro-1H-indazol-6-il) amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 10 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((3-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1H-indazol-6-il)amino)nicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1,3-dimetil-1H-indazol-5-il) amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-etil-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida;
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)nicotinamida;
 15 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-5-fluoro-2-((1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il) amino)nicotinamida; y
 6-((cis-2-aminociclohexil)amino)-2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoronicotinamida.

[Figura 1]



[Figura 2]

