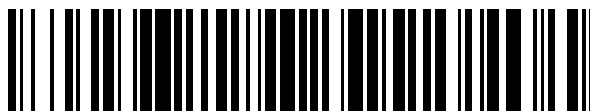


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 300**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2016 PCT/KR2016/009743**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17039331**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2016 E 16842297 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3344613**

54 Título: **Compuestos heteroarilo y su uso como fármacos terapéuticos**

30 Prioridad:

31.08.2015 US 201562212520 P

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

16.12.2020

73 Titular/es:

**DONG-A SOCIO HOLDINGS CO., LTD. (100.0%)
64, Cheonho-daero, Dongdaemun-gu
Seoul 02587, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, MYEONG-SEOP;
KIM, SUMIN;
KIM, JIN KWAN;
KIM, HADONG;
RYU, KI MOON;
PARK, SEONG JIN;
PARK, TAESUN;
SHEEN, JOON-HO;
YOON, TAEYOUNG y
JANG, MI YEON**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 799 300 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heteroarilo y su uso como fármacos terapéuticos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos que tienen actividad inhibidora de la quinasa Mer, un estereoisómero de los mismos, un enantiómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, el uso para la preparación de composiciones farmacéuticas, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, métodos para el tratamiento de enfermedades mediante el uso de estas composiciones.

Antecedentes de la técnica

Los receptores transmembrana tirosina quinasa (RTK) comprenden una familia evolutivamente conservada de proteínas relacionadas estructuralmente. El gen Mer es un miembro de la familia de receptores quinasa Tyro3/Axl/Mer (TAM) y un protooncogen. Su expresión y activación anormales se encuentran junto con cánceres humanos tales como adenomas pituitarios, linfomas de células del manto y leucemia linfoblástica aguda de células T.

El sitio de unión al ATP es similar para todas las proteínas quinasa. Por esta razón, es un desafío encontrar un inhibidor que sea específico para el Mer. El compuesto 52, una purina trisustituida en 2,6,9 que ocupa el sitio de unión al ATP, fue en realidad la primera molécula que resultó exitosa en la inhibición de Mer (J Struct Biol. febrero de 2009; 165(2): 88-96). Este inhibidor tiene, sin embargo, potencia limitada y falta de selectividad. Últimamente, se han revelado varios compuestos principalmente mediante la modificación del Compuesto-52, incluidos UNC-569, UNC-1062 y UNC-2025 (ACS Med Chem Lett. 9 de febrero de 2012;3(2):129-134, Eur J Med Chem. julio de 2013;65:83-93, J Med Chem. 28 de agosto de 2014;57(16):7031-41).

El documento WO 2004/054977 describe inhibidores de quinasa basados en nicotinamida para el tratamiento de estados de enfermedad asociados a tirosina quinasa.

Es un objetivo de la invención proporcionar reactivos y métodos para regular un receptor tirosina quinasa Mer. Este y otros objetivos de la invención son proporcionados por una o más de las realizaciones descritas más adelante.

Descripción

35 Problema técnico

Se han descrito previamente varios inhibidores de quinasa Mer, pero tienen restos diferentes en el andamio de la presente invención. Se describen inhibidores de quinasa Mer altamente potentes y selectivos basados en andamios de aminopiridina o aminopirimidina.

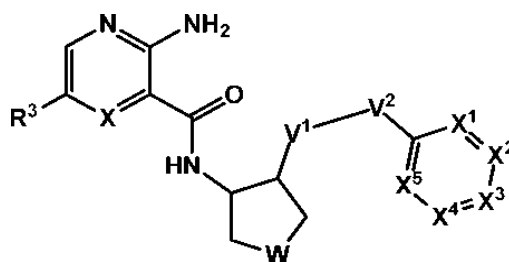
La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad de Mer, cuyos compuestos son útiles para la prevención y/o el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario tales como infección y sepsis.

45 Solución técnica

Nuevos inhibidores de quinasa Mer

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico representado por la siguiente Fórmula Ib, un estereoisómero del mismo, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Ib]



65 en donde

X es CH, o N;

W es CH₂, NR¹¹, u O;

V¹ y V² son cada uno independientemente CR¹³R^{13'}, NR¹³, u O;

al menos uno de V₁ y V₂ es CR¹³R^{13'};

X¹ a X⁵ son iguales o diferentes entre sí, y son cada uno independientemente CR¹⁴ o N;

al menos uno de X¹ a X⁵ es CR¹⁴;

R³ es H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₃, cicloalquenilo, alquenilo C₂₋₆, arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, o alquilheterociclilo C₁₋₂ cuyo arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, o alquilheterociclilo C₁₋₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R⁸ es H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilarilo C₁₋₃, o C(=O)R¹⁰ cuyo alquilo C₁₋₆ o alquilarilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R⁹ es halógeno, hidroxilo, -CN, -NO₂, -COOH, -(C=O)H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -NR¹⁵R¹⁶, -L-NR¹⁵R¹⁶, -L-COOR¹⁷, -L-alquilo, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-heteroarilo, o -L-arilo cuyo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -L-alquilo, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-heteroarilo o -L-arilo puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo, -CN, -NR¹⁵R¹⁶, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, arilo, heterociclilo, -L-heterociclilo, o -(CH₂)₁-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₃ o alquilarilo C₁₋₃;

R¹¹ es H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilarilo C₁₋₃ o C(=O)R¹⁰ cuyo alquilo C₁₋₆ o alquilarilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R¹³ y R^{13'} son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₃;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, hidroxilo, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -NR¹⁵R¹⁶, -L-alquilo, -L-heterociclilo, -L-heteroarilo o -L-arilo, cuyos alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; o grupos adyacentes entre una pluralidad de R¹⁴ están unidos entre sí para formar un anillo cíclico de 3-7 miembros o un anillo heterocíclico que contiene 1 o 2 de NR¹¹ O o S, y el anillo cíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógeno(s), alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o SO₂R¹⁷;

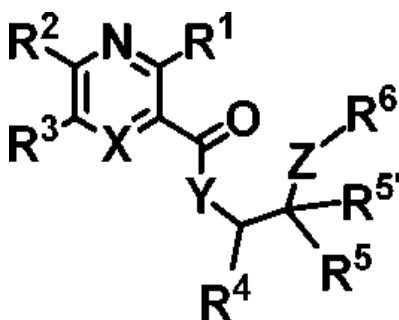
R¹⁷ es H, alquilo C₁₋₃ o alquilarilo C₁₋₃;

L es alquilo C₁₋₃, alquiloO C₁₋₃, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -(CH₂)₁-C(=O)-(CH₂)_m-, C(=O)O, -(CH₂)₁-C(=O)NH-(CH₂)_m-, -(CH₂)₁-NHC(=O)-(CH₂)_m-, -(CH₂)₁-NH-(CH₂)_m-, NR⁸, -NH-C(=O)-CR¹⁵R¹⁶-NH-C(=O)-, NHC(=O), O, O(C=O) S, S, S(=O), o SO₂; y

1 y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 2.

También se describe en la presente descripción un compuesto heterocíclico representado por la siguiente fórmula I, un estereoisómero del mismo, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula I]



en donde:

X es CR⁷ o N;

Y es CHR⁸, NR⁸, u O;

Z es CH₂, CH₂O, C(=O), C(=O)O, C(=O)NH, NR⁸, NHC(=O), O u O(C=O);

R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₃, NHR⁸ u OR⁸;

R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, alquilheterociclilo C₁₋₂ o -L-arilo, cuyo alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, alquilheterociclilo C₁₋₂ o -L-arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R³ es H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₃, cicloalquenilo, alquenilo C₂₋₆, arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, o alquilheterociclilo C₁₋₂ cuyo arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, o alquilheterociclilo C₁₋₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, C(=O) R⁶, alquilarilo C₁₋₂, arilo;

o

R⁴ y R⁵ pueden combinarse entre sí para formar un anillo cíclico de 3-7 miembros o un anillo heterocíclico que contiene 1 o 2 de NR⁸, O o S, y el anillo cíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógeno(s), alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R⁵ es H o R⁵ y R^{5'} pueden combinarse entre sí para formar carbonilo;

R⁶ es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -NR¹⁵R¹⁶, arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, alquilheterociclilo C₁₋₂, alquilbiarilo C₁₋₂, -L-arilo o -L-biarilo, cuyo alquilo C₁₋₄, arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, alquilheterociclilo C₁₋₂, alquilbiarilo C₁₋₂, -L-arilo o -L-biarilo, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R⁷ es H, halógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁸ es H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilarilo C₁₋₃ o C(=O)R¹⁰ cuyo alquilo C₁₋₆ o alquilarilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

cuando Z es NR⁸, R⁸ y R⁶ pueden combinarse entre sí para formar un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos N o 0 a 2 heteroátomos O;

R⁹ es halógeno, hidroxilo, -CN, -NO₂, -COOH, -(C=O)H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalqueno C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -NR¹⁵R¹⁶, -L-NR¹⁵R¹⁶, -L-COOR¹⁷, -L-alquilo, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-heteroarilo, o -L-arilo cuyo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalqueno C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -L-alquilo, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-heteroarilo o -L-arilo puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo, -CN, -NR¹⁵R¹⁶, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, arilo, heterociclilo, -L-heterociclilo, o -(CH₂)₁-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₃ o alquilarilo C₁₋₃;

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o SO₂R¹⁷;

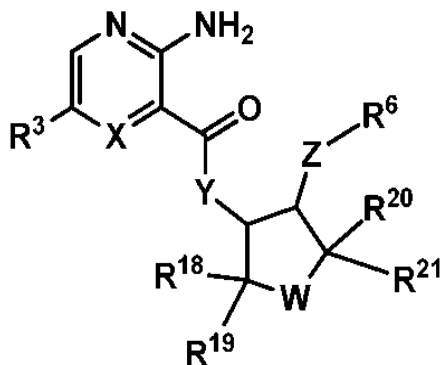
R¹⁷ es H, alquilo C₁₋₃ o alquilarilo C₁₋₃;

L es alquilo C₁₋₃, alquiloO C₁₋₃, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -(CH₂)₁-C(=O)-(CH₂)_m-, C(=O)O, -(CH₂)₁-C(=O)NH-(CH₂)_m-, -(CH₂)₁-NHC(=O)-(CH₂)_m-, -(CH₂)₁-NH-(CH₂)_m-, NR⁸, -NH-C(=O)-CR¹⁵R¹⁶-NH-C(=O)-, NHC(=O), O, O(C=O) S, S(=O), o SO₂; y

1 y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 2.

También se describe en la presente descripción un compuesto heterocíclico representado por la siguiente Fórmula Ia:

[Fórmula Ia]



en donde

X es CH, o N;

Y es NR⁸, u O;

W es CH₂, (CH₂)₂, NR¹¹, u O;

Z es CH₂, CH₂O, C(=O), C(=O)O, C(=O)NH, NR⁸, NHC(=O), O u O(C=O);

R³ es H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₃, cicloalqueno C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₆, arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, o alquilheterociclilo C₁₋₂ cuyo arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, o alquilheterociclilo C₁₋₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R⁶ es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -NR¹⁵R¹⁶, arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, alquilheterociclilo C₁₋₂, alquilbiarilo C₁₋₂, -L-arilo o -L-biarilo, cuyo alquilo C₁₋₄, arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, alquilheterociclilo C₁₋₂, alquilbiarilo C₁₋₂, -L-arilo o -L-biarilo, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R⁸ es H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilarilo C₁₋₃ o C(=O)R¹⁰ cuyo alquilo C₁₋₆ o alquilarilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

cuando Z es NR⁸, R⁸ y R⁶ pueden combinarse entre sí para formar un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos N o 0 a 2 heteroátomos O;

R⁹ es halógeno, hidroxilo, -CN, -NO₂, -COOH, -(C=O)H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalqueno C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -NR¹⁵R¹⁶, -L-NR¹⁵R¹⁶, -L-COOR¹⁷, -L-alquilo, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-heteroarilo, o -L-arilo cuyo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,

cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalqueno, arilo, heterocíclico, heteroarilo, -L-alquilo, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterocíclico, -L-heteroarilo o -L-arilo puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo, -CN, -NR¹⁵R¹⁶, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, arilo, heterocíclico, -L-heterocíclico, o -(CH₂)_l-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₃ o alquilarilo C₁₋₃;

R¹¹ es H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilarilo C₁₋₃ o C(=O)R¹⁰ cuyo alquilo C₁₋₆ o alquilarilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o SO₂R¹⁷;

R¹⁷ es H, alquilo C₁₋₃ o alquilarilo C₁₋₃;

R¹⁸ a R²¹ son iguales o diferentes entre sí, y son cada uno independientemente H o halógeno; o

R¹⁸ y R¹⁹; o R²⁰ y R²¹ pueden combinarse entre sí para formar un anillo cíclico de 3-7 miembros o un anillo heterocíclico que contiene 1 o 2 de NR⁸, O o S, y el anillo cíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógeno(s), alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

L es alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_l-C(=O) -(CH₂)_m, C(=O)O, -(CH₂)_l-C(=O)NH-(CH₂)_m, -(CH₂)_l-NHC(=O)-(CH₂)_m, -(CH₂)_l-NH-(CH₂)_m, NR⁸, -NH-C(=O)-CR¹⁵R¹⁶-NH-C(=O)-NHC(=O), O, O(C=O) S, S(=O), o SO₂; y

1 y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 2.

En la presente descripción, un halógeno puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

En la presente descripción, el alquilo puede ser lineal o ramificado, y el número de átomos de carbono del mismo no está particularmente limitado, pero es preferentemente de 1 a 6. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo y similares, o una cadena ramificada de los mismos, pero no se limitan a los mismos.

En la presente descripción, el cicloalquilo no está particularmente limitado, pero tiene preferentemente de 3 a 10 átomos de carbono. Ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, un grupo norbornilo, un grupo adamantilo y similares, pero no se limitan a los mismos.

En la presente descripción, el alcoxi puede ser lineal, ramificado o cíclico. El número de átomos de carbono del grupo alcoxi no está particularmente limitado, pero es preferentemente de 1 a 6. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y similares, pero no se limitan a los mismos.

En la presente descripción, el alqueno puede ser lineal o ramificado, y el número de átomos de carbono del mismo no está particularmente limitado, pero es preferentemente de 2 a 6. Ejemplos específicos de los mismos incluyen vinilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 1,3-butadienilo, y similares, pero no se limitan a los mismos.

En la presente descripción, el arilo puede ser monocíclico o policíclico y el número de átomos de carbono no está particularmente limitado, pero es preferentemente de 6 a 60. Ejemplos específicos del grupo arilo incluyen un grupo aromático monocíclico, tal como un grupo fenilo y un grupo aromático policíclico, tal como un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo fenantreno, un grupo pirenilo, un grupo perilenilo, un grupo tetraceno, un grupo criseno, un grupo fluoreno, un grupo acenaftaceno, un grupo trifenileno y un grupo fluoranteno, y similares, pero no se limitan a los mismos.

En la presente descripción, el biarilo puede ser dos o más monocíclicos y/o policíclicos unidos entre sí.

En la presente descripción, el arilo en el alquilarilo y el biarilo es el mismo que los ejemplos descritos anteriormente del grupo arilo.

En la presente descripción, un heterocíclico o un heteroarilo incluye uno o más heteroátomos, por ejemplo, un grupo heterocíclico incluye uno o más de O, N, S, Si, Se y similares. Ejemplos del grupo heterocíclico incluyen un grupo tiofeno, un grupo furano, un grupo pirrol, un grupo imidazol, un grupo tiazol, un grupo oxazol, un grupo oxadiazol, un grupo triazol, un grupo piridilo, un grupo bupiridilo, un grupo triazina, un grupo acridilo, un grupo piridazina, un grupo pirrolidina, un grupo morfolina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo tetrahidrofurano, un grupo pirazol, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolina, un grupo indol, un grupo carbazol, un grupo benzoxazol, un grupo bencimidazol, un grupo benzotiazol, un grupo benzocarbazol, un grupo benzotiofeno, un grupo dibenzotiofeno, un grupo benzofuranilo, un grupo fenantrolina, un grupo dibenzofuranilo y similares, pero no se limitan a los mismos.

En la presente descripción, el grupo "adyacente" puede significar un sustituyente sustituido con un átomo directamente unido a un átomo en el que está sustituido el sustituyente correspondiente, un sustituyente dispuesto estéricamente más cercano al sustituyente correspondiente u otro sustituyente sustituido con un átomo en el que está sustituido el sustituyente correspondiente. Por ejemplo, dos sustituyentes sustituidos en la posición orto en un anillo de benceno y dos sustituyentes sustituidos con el mismo carbono en un anillo alifático pueden interpretarse como grupos "adyacentes" entre sí.

En la presente descripción, el anillo cíclico o el anillo heterocíclico formado al unir dos o más R¹⁴ comprende cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterocíclico, heteroarilo.

De acuerdo con realizaciones específicas de la presente invención, se proporcionan los compuestos heterocíclicos representados por la fórmula Ib representada por los siguientes compuestos.

5	Ejemplo 1	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 2	2-amino-N-((1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 3	2-amino-N-(trans-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 4	2-amino-N-((1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 5	2-amino-N-(cis-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 6	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((2-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 7	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 8	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 9	2-amino-N-(trans-2-((4-etilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 10	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-isopropilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 11	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 12	2-amino-N-((1R,2R)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 13	2-amino-N-(trans-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 14	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 15	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,6-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 16	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,5-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 17	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,5-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 18	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 19	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etil-3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 20	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dietilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 21	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 22	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-propilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 23	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ciclopentilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 24	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-isopropilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 25	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-(prop-1-en-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 26	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ciclopropilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
50	Ejemplo 27	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ciclobutilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 28	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etinilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 29	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
55	Ejemplo 30	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-nitrobencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 31	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-cianobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
60	Ejemplo 32	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-hidroxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 33	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metiloxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
65	Ejemplo 34	2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-metoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

5	Ejemplo 35	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 36	2-amino-N-((1R,2R)-2-((4-metoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 37	2-amino-N-(trans-2-((3,5-dimetoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 38	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-dimetoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 39	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-fenoxibencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
10	Ejemplo 40	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 41	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(metiltio)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
15	Ejemplo 42	metil3-(((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamido)ciclopentil)oxi)metil)benzoato
	Ejemplo 43	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-clorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 44	2-amino-N-(trans-2-((3-clorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 45	2-amino-N-(trans-2-((4-clorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 46	2-amino-N-(trans-2-((3,4-diclorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 47	2-amino-N-(trans-2-((2-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 48	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 49	2-amino-N-(trans-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 50	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(trans-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 51	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-bromobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 52	2-amino-N-(trans-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 53	2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 54	2-amino-N-((1S,2S)-2-(1-(4-bromofenil)etoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 57	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperidina-4-carboxamido)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 61	N-((1S,2S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 62	N-((1S,2S)-2-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 63	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 64	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(quinolin-8-ilmetoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 65	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 66	N-(trans-2-([1,1'-bifenil]-2-ilmetoxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
55	Ejemplo 67	N-((1S,2S)-2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 68	N-((1S,2S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetoxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
60	Ejemplo 76	2-amino-N-(trans-2-(bencil(metil)amino)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 77	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 78	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilfenoxi)metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
65	Ejemplo 80	2-amino-N-((1S,2S)-2-(((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 81	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4,5-trimetilfenoxi)metil)ciclopentil)nicotinamida

5	Ejemplo 82	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-(dimetilamino)fenoxi)metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 83	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperidina-1-carbonil)fenoxi)metil)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 84	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-fenoxifenoxi)metil)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 85	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 86	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopentil)nicotinamida
10	Ejemplo 88	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2R)-2-fenetilciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 89	2-amino-N-(trans-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 93	2-amino-N-(4-(benciloxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 94	2-amino-N-(trans-4-(benciloxi)-1-isopropilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 129	3-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
	Ejemplo 130	3-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
20	Ejemplo 132	3-amino-N-(trans-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
	Ejemplo 133	3-amino-N-(cis-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
	Ejemplo 134	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 135	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 136	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(metilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 137	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 138	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 139	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 140	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 141	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 142	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 143	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(aminometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 144	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(aminometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 145	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-aminoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 146	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
45	Ejemplo 147	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 148	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 149	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-(piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 150	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 151	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 152	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morfolina-4-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
55	Ejemplo 153	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 154	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(cianometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 154	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(cianometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

	Ejemplo 155	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 156	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluoro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
5	Ejemplo 157	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluoro-4'-((cis-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 158	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
10	Ejemplo 159	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2-cloro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 160	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluoro-4'-((cis-4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 161	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
15	Ejemplo 162	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 163	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
20	Ejemplo 164	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2R)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 165	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 166	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclohexil)nicotinamida
25	Ejemplo 167	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 168	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
30	Ejemplo 169	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 170	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 171	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 172	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 173	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((2-hidroxietil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 174	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 175	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 176	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 177	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 178	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 179	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 180	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
55	Ejemplo 181	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 182	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hidroxietil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 183	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
60	Ejemplo 184	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 185	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
65	Ejemplo 186	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

5	Ejemplo 187	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 188	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-etil-4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 189	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 190	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 191	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 192	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
15	Ejemplo 193	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 194	3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)pirazina-2-carboxamida
	Ejemplo 195	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-fluoro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 196	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-difluoro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 197	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 198	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-metil-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
25	Ejemplo 199	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 200	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 201	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-metoxi-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 202	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-cloro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 203	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)encil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 204	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)encil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
35	Ejemplo 205	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 206	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-cloro-4'-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 207	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
40	Ejemplo 208	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 209	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 210	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 211	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 212	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-difluoro-4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 213	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 214	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 215	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 216	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
55	Ejemplo 217	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 218	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

5	Ejemplo 219	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 220	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 221	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 222	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 223	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 224	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
15	Ejemplo 225	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 226	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 227	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
20	Ejemplo 228	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 229	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
25	Ejemplo 230	6-amino-5'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 231	2-amino-5-cloro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 232	2-amino-5-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
30	Ejemplo 233	2-amino-5-ciano-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 235	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
35	Ejemplo 236	6-amino-5'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 237	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 238	6-amino-2'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
40	Ejemplo 239	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 240	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 242	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 243	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 244	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(dimetilamino)propil)bencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 245	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 246	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(3-(dimetilamino)propoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
55	Ejemplo 247	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 253	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
60	Ejemplo 254	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 255	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 256	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
65	Ejemplo 257	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

5	Ejemplo 258	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-(pirrolidin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 259	2-amino-N-((1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 260	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 261	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 262	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-(((2-hidroxietil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 263	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 264	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-cianofenil)nicotinamida
	Ejemplo 265	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-cianofenil)nicotinamida
15	Ejemplo 266	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-(cianometil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 267	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-fenoxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 268	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida
20	Ejemplo 269	6-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6'-(hidroximetil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 270	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 271	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
25	Ejemplo 272	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 273	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 274	2-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
30	Ejemplo 275	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 276	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 277	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
35	Ejemplo 278	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 279	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 280	2-amino-5-(3-fluoro-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
40	Ejemplo 281	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 282	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 283	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
45	Ejemplo 284	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 285	2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 286	2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 287	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metiltiazol-5-il)nicotinamida
	Ejemplo 288	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-4-metiltiazol-5-il)nicotinamida
	Ejemplo 289	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
55	Ejemplo 290	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 291	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida

	Ejemplo 292	2-amino-5-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 293	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
5	Ejemplo 294	6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-2'-metoxi-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 295	2-amino-5-(4-(dimetilamino)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
10	Ejemplo 296	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-hidroxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 297	2-amino-5-(3-aminofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 298	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(metilsulfonamido)fenil)nicotinamida
15	Ejemplo 299	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 300	2-amino-5-(3-(aminometil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 301	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(3-hidroxipropil)fenil)nicotinamida
20	Ejemplo 302	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 303	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)nicotinamida
25	Ejemplo 304	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(((S)-piperidin-3-il)amino)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 305	ácido 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)-5-hidroxibenzoico
	Ejemplo 306	ácido 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)-2-metilbenzoico
30	Ejemplo 307	2-amino-5-(4-aminofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 308	ácido 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
	Ejemplo 309	ácido 3-amino-5-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
35	Ejemplo 310	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-metil-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 311	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-metil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
40	Ejemplo 312	2-amino-5-(3-amino-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 313	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 314	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-formilfenil)nicotinamida
45	Ejemplo 315	ácido 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
	Ejemplo 316	ácido 3-(4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)propanoico
	Ejemplo 317	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-hidroxifenil)nicotinamida
50	Ejemplo 318	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 319	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 320	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)nicotinamida
55	Ejemplo 321	6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-6'-(hidroximetil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 322	ácido 2-amino-4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
60	Ejemplo 323	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)-3-metoxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 324	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
65	Ejemplo 325	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-fluoro-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

	Ejemplo 326	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(1-hidroxi)etil)fenil)nicotinamida
5	Ejemplo 327	2-amino-5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 328	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 329	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)metil)fenil)nicotinamida
10	Ejemplo 330	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-metil-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 331	2-amino-5-(3-amino-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
15	Ejemplo 332	2-amino-5-(3-amino-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 333	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)-3-metilfenil)nicotinamida
	Ejemplo 334	2-amino-5-(3-clorofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 335	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(m-tolil)nicotinamida
20	Ejemplo 336	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3,5-dimetilfenil)nicotinamida
	Ejemplo 337	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-morfolinopirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 338	2-amino-5-(4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
25	Ejemplo 339	2-amino-5-(4-((3-aminopiperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 340	2-amino-5-(4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
30	Ejemplo 341	2-amino-5-(4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 342	2-amino-5-(4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 343	2-amino-5-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
35	Ejemplo 344	2-amino-5-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-4-metoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 345	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-hidroxiazetidina-1-il)metil)fenil)nicotinamida
40	Ejemplo 346	2-amino-5-(4-(((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 347	2-amino-5-(4-(((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
45	Ejemplo 348	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 349	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 350	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
50	Ejemplo 351	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-hidroxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 352	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 353	2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
55	Ejemplo 354	amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 355	2-amino-5-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
60	Ejemplo 356	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 357	2-amino-5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 358	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
65	Ejemplo 359	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)fenil)nicotinamida

Ejemplo 360	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)fenil)nicotinamida
Ejemplo 361	3-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
Ejemplo 363	2-amino-5-(4-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 364	2-amino-5-(3,4-difluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 365	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
Ejemplo 366	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 367	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)nicotinamida
Ejemplo 368	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
Ejemplo 369	2-amino-5-(4-(hidroximetil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 370	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(m-tolil)nicotinamida
Ejemplo 371	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-fenilnicotinamida
Ejemplo 372	2-amino-5-(4-hidroxifenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 373	2-amino-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 374	2-amino-5-metil-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 375	6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
Ejemplo 376	2-amino-5-(4-metoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 377	6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida
Ejemplo 378	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
Ejemplo 379	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida
Ejemplo 380	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 381	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-morfolinofenil)nicotinamida
Ejemplo 382	2-amino-5-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 383	2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 384	6-amino-2',6'-difluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida
Ejemplo 385	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-metiltiofen-3-il)nicotinamida
Ejemplo 386	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
Ejemplo 387	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 388	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 389	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
Ejemplo 390	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
Ejemplo 391	2-amino-5-(4-carbamoiifenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
Ejemplo 392	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(m-tolil)nicotinamida

5	Ejemplo 393	ácido 4-(6-amino-5-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
	Ejemplo 394	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-fenilnicotinamida
	Ejemplo 395	6-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 396	6-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 397	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-vinilnicotinamida
10	Ejemplo 398	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)nicotinamida
	Ejemplo 399	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-formilfenil)nicotinamida
	Ejemplo 400	2-amino-5-(4-cianofenil)-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
15	Ejemplo 401	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(metilsulfonamido)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 402	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 403	5-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
20	Ejemplo 404	2-amino-5-(4-(benciloxi)fenil)-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 405	2-amino-5-(4-(dimetilamino)fenil)-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 406	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(quinolin-3-il)nicotinamida
25	Ejemplo 407	2-amino-5-(benzofuran-2-il)-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 408	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(naftalen-1-il)nicotinamida
	Ejemplo 409	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
30	Ejemplo 410	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(2,4,5-trifluorofenil)nicotinamida
	Ejemplo 411	2-amino-5-(4-(cianometil)fenil)-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 412	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 413	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 414	2-amino-N-(((3S,4S)-4-(benciloxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 415	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(((3S,4S)-4-((4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
40	Ejemplo 416	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 417	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-fluorobencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 418	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((4-cloro-3-etilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 419	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 420	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilciclohexil)carbamoil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 421	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
50	Ejemplo 422	2-amino-5-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 423	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 424	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida
60	Ejemplo 425	2-amino-5-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 426	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 427	2-amino-N-(((3S,4S)-1-bencil-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
65	Ejemplo 428	2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-(3-fenilpropil)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

	Ejemplo 429	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-fenetilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 430	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-isobutilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
5	Ejemplo 431	2-amino-N-((3S,4S)-1-butil-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 432	2-amino-N-((3S,4S)-1-etil-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 433	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 434	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 435	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-1-metil-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
15	Ejemplo 436	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 437	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-1-metil-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
20	Ejemplo 438	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 439	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-1-metil-4-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 440	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 441	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 442	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 443	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 444	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 445	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 446	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 447	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 448	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 449	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida
45	Ejemplo 450	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 451	2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 452	2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
50	Ejemplo 453	2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 454	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(trans-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida
55	Ejemplo 455	2-amino-N-(trans-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida

Composiciones farmacéuticas que comprenden nuevos inhibidores de la quinasa Mer

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos heterocíclicos, el estereoisómero de los mismos, el enantiómero de los mismos o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

Los portadores que se usan en la presente invención pueden ser aquellos que se usan convencionalmente en la técnica, y ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, azúcar, almidón, celulosa microcristalina, lactosa (hidrato de lactosa), glucosa, di-manitol, alginato, sales de metales alcalinotérreos, arcilla, polietilenglicol, fosfato de calcio dibásico

anhidro o mezclas de los mismos.

Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden contener aditivos tales como aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes de ajuste del pH, antioxidantes y similares.

5

Ejemplos de los aglutinantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, almidón, celulosa microcristalina, sílice altamente dispersa, manitol, di-manitol, sacarosa, hidrato de lactosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona (povidona), copolímero de polivinilpirrolidona (copovidona), hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, goma natural, goma sintética, copovidona, gelatina o mezclas de los mismos.

10

Ejemplos de los desintegrantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, almidones o almidones modificados tales como gliconato sódico de almidón, almidón de maíz, almidón de patata o almidón pregelatinizado; arcillas tales como bentonita, montmorillonita o veegum; celulosas tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa; alginas tales como alginato de sodio o ácido algínico; celulosas reticuladas tales como croscarmelosa de sodio; gomas tales como goma guar o goma xantana; polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona); formulaciones efervescentes tales como bicarbonato de sodio o ácido cítrico; o mezclas de los mismos.

15

Ejemplos de los lubricantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, laurilsulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, benzoato de sodio, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitostearato de glicerilo, dióxido de silicio coloidal o mezclas de los mismos.

20

Ejemplos de los agentes de ajuste del pH que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes acidificantes tales como ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, estearato de sodio, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico o ácido cítrico, y agentes basificantes tales como carbonato de calcio precipitado, agua amoniacal, meglumina, carbonato de sodio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, citrato de sodio o fosfato de calcio tribásico.

25

Ejemplos de los antioxidantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, dibutilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, acetato de tocoferol, tocoferol, galato de propilo, hidrogenosulfito de sodio, piro-sulfito de sodio y similares.

30

La presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingredientes activos, los compuestos heterocíclicos, el estereoisómero de los mismos, el enantiómero de los mismos o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y se usan para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que está influenciada por la inhibición de la quinasa Mer.

35

La presente invención proporciona que la enfermedad que está influenciada por la inhibición de la quinasa Mer es el cáncer o las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario.

40

El cáncer se selecciona del grupo que consiste en: glioma, gliosarcoma, astrocitoma anaplásico, meduloblastoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, cordoma, cáncer de garganta, sarcoma de Kaposi, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, carcinoma hepático, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, tumor testicular, tumor de Wilms, tumor de Ewing, carcinoma de vejiga, angiosarcoma, endoteliosarcoma, adenocarcinoma, carcinoma de la glándula sudorípara, sarcoma de la glándula sebácea, sarcoma papilar, adenosarcoma papilar, cistadenosarcoma, carcinoma broncogénico, carcinoma medular, mastocitoma, mesotelioma, sinovioma, melanoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, oligodendroglioma, neuroma acústico, hemangioblastoma, meningioma, pinealoma,ependimoma, craneofaringioma, carcinoma epitelial, carcinoma embrionario, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, fibrosarcoma, mixoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, leucemia y lesiones metastásicas secundarias a estos tumores primarios.

45

La enfermedad relacionada con el sistema inmunitario se selecciona del grupo que consiste en infección y sepsis.

55

El término "tratamiento" se usa para referirse tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de afecciones preexistentes.

60

La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede ser determinada por el experto en la técnica sin un esfuerzo excesivo.

Además, el sujeto a tratar (incluso a modo de prevención) incluye mamíferos, particularmente seres humanos.

65

La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficiente considerablemente para reducir la población de células no deseadas en el

tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente continúa hasta que se produce una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de al menos aproximadamente 50 % en la carga celular, y puede continuarse hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

5 Compuesto para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario o cáncer

La presente invención proporciona compuestos heterocíclicos, isómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la invención para su uso en un método de tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario o cáncer.

10

Una composición farmacéutica como se describe en la descripción puede usarse para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario o cáncer.

Métodos para la preparación de nuevos inhibidores de quinasa Mer

15

Los compuestos de esta invención pueden prepararse de acuerdo con uno o más de los esquemas analizados más abajo.

Estos métodos pueden ser usados directamente o con variaciones obvias por químicos entrenados para preparar productos intermedios clave y ciertos compuestos de esta invención.

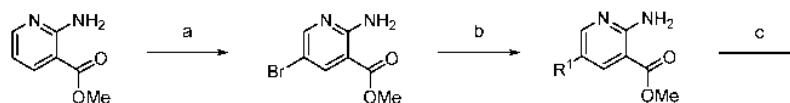
20

Las secuencias sintéticas adecuadas se seleccionan fácilmente según las estructuras específicas de esta invención, pero dentro de la técnica conocida por los individuos que practican la síntesis orgánica, tales como los métodos resumidos en las bases de datos de química disponibles, como en CAS Scifinder y Elsevier Reaxys. En base a estos métodos generales, la habilitación para fabricar los compuestos de esta invención es sencilla y puede ponerse en práctica dentro de un conocimiento profesional común. Algunos métodos de síntesis generales para preparar los compuestos de esta invención se ilustran a continuación en los Esquemas 1-2 (no limitantes, solo para ilustración).

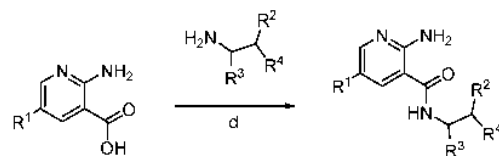
25

En general, se ilustra un enfoque general de los compuestos de esta invención

30



35



40

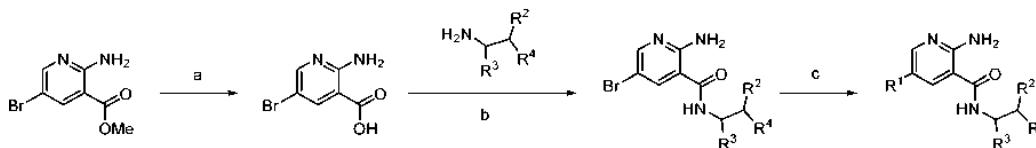
Esquema 1. Procedimiento general A

a) NBS, CH₃CN, H₂O; b) R¹-B(OH)₂ o su éster pinacol, Pd(PPh₃)₄, ac. K₃PO₄, dioxano, calor; c) NaOH, MeOH, calor; d) HATU, TEA, DMF

45

En general, se ilustra otro enfoque general de los compuestos de esta invención

50



55

Esquema 2. Procedimiento general B

NaOH, MeOH, calor; b) HATU, TEA, DMF; c) R¹-B(OH)₂ o su éster pinacol, Pd(PPh₃)₄, ac. K₃PO₄, Dioxano, calor

60 Efectos ventajosos

Los nuevos compuestos heterocíclicos de acuerdo con la presente invención, un estereoisómero de los mismos, un enantiómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos exhiben el efecto de inhibir eficazmente la quinasa Mer.

65

Pueden usarse nuevos compuestos heterocíclicos de acuerdo con la presente invención, un estereoisómero de los

mismos, un enantiómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la prevención o el tratamiento del cáncer o enfermedad relacionada con el sistema inmunitario.

Modo de invención

Con base en los estudios realizados y los resultados obtenidos hasta el momento, se considera que los siguientes compuestos (numerados del 1 al 458), incluidos los isómeros, las mezclas de isómeros, así como también las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son particularmente interesantes.

Métodos de síntesis generales

Ejemplos

Las realizaciones de la presente invención se describen en los siguientes ejemplos, que pretenden ilustrar y no limitar el alcance de esta invención. Se usan las abreviaturas comunes bien conocidas por los expertos en la técnica de síntesis. Cualquiera de los Ejemplos que no se encuentren dentro de las reivindicaciones se describen solo con fines de referencia.

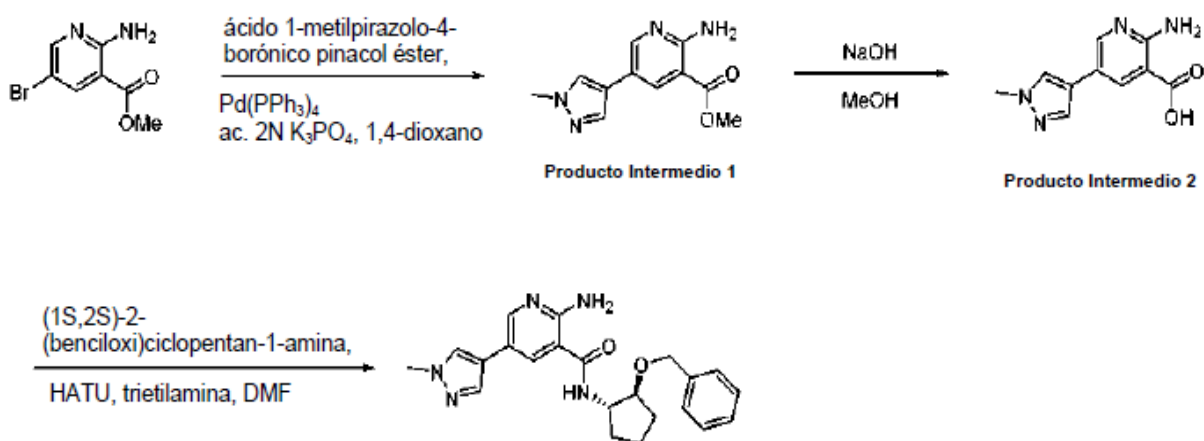
Todos los reactivos químicos estaban disponibles comercialmente. La cromatografía de columna instantánea significa cromatografía en gel de sílice, a menos que se especifique lo contrario, que se realizó en el sistema Teledyne Combiflash-RF200. Los espectros de ^1H NMR (δ , ppm) se registran en instrumentos de 400 MHz o 600 MHz. Se proporcionan los datos de espectroscopía de masas de un método de ionización positiva. La HPLC preparativa se realizó con las tecnologías Agilent G1361A.

Los ejemplos 55, 56, 58-60, 69-75, 79, 85, 87, 90-92, 95-128, 131, 173, 234, 241, 248-252, 362 y 456-458 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Esquema para preparar el Compuesto del Ejemplo 1:



Producto Intermedio 1 A una mezcla de metil 2-amino-5-bromonicotinato (1.5 g, 6.5 mmol) y ácido 1-Metilpirazolo-4-borónico pinacol éster (1.76 g, 8.5 mmol) en 24 ml de 1,4-dioxano se añadió 8 ml de 2N K_3PO_4 ac. seguido por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (370 mg, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 1.25 g de sólido blancuzco.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.90(s, 3H), 3.91(s, 3H), 7.74(s, 1H), 7.91(s, 1H), 8.29(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35(d, J = 2.4 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 233.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Producto Intermedio 2 A una suspensión del producto intermedio 1 (1.2 g, 5.17 mmol) en 26 ml de MeOH se añadió 2N NaOH (4.3 ml, 8.63 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C por 1 hr, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó (4.3 ml de 2N HCl), y el precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH, y se secó para dar 0.97 g de sólido blancuzco.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.82(s, 3H), 5.73(s, 2H), 7.77(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.13(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42(d, J = 2.4 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 219.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 1

2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

A una mezcla de producto intermedio 2 (43 mg, 0.2 mmol) y trietilamina (24 mg, 0.24 mmol) en 2 ml de DMF se añadió HATU (91 mg, 0.24 mmol) seguido por (1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentan-1-amina (38 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 46 mg del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.57 - 1.69 (m, 1H) 1.72 - 1.86 (m, 3H) 1.90 - 2.08 (m, 1H) 2.11 - 2.21 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.96 (dt, J=6.75, 4.26 Hz, 1H) 4.39 (td, J=7.34, 4.11 Hz, 1H) 4.61 (s, 2H) 7.13 - 7.24 (m, 1H) 7.27 (t, J=7.46 Hz, 2H) 7.32 (d, J=7.04 Hz, 2H) 7.79 - 7.90 (m, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.23 (d, J=1.76 Hz, 1H) 8.46 (d, J=2.35 Hz, 1H); MS (ESI, m/z): 392.2 [M+H]⁺

Ejemplo 2

2-amino-N-((1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

MS (ESI, m/z): 392.2 [M+H]⁺

Ejemplo 3

2-amino-N-(trans-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

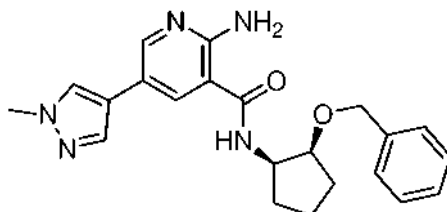
Usando trans-2-(benciloxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

MS (ESI, m/z): 392.2 [M+H]⁺

Ejemplo 4

2-amino-N-((1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

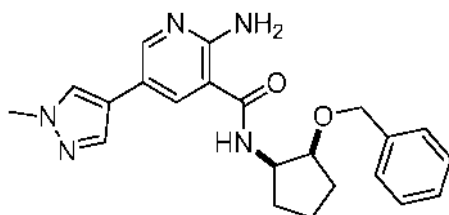


MS (ESI, m/z): 392.2 [M+H]⁺

Ejemplo 5

2-amino-N-(cis-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando cis-2-(benciloxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

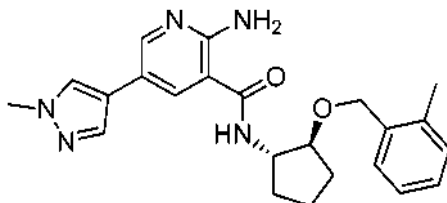


MS (ESI, m/z): 392.2 [M+H]⁺

Ejemplo 6

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((2-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((2-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

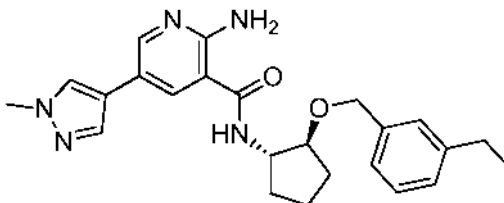


MS (ESI, m/z): 406.2 [M+H]⁺

Ejemplo 7

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-etilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

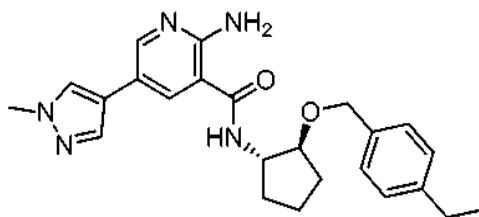


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 8

2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-etilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

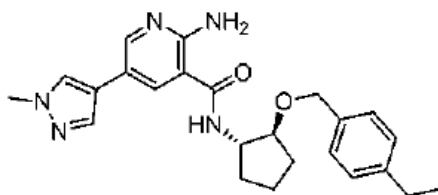


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 9

2-amino-N-(trans-2-((4-etilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-2-((4-etilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



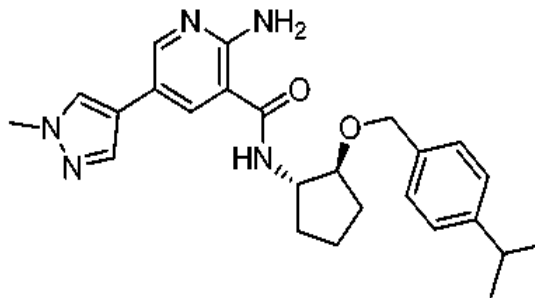
(trans-racemato)

MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 10

2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-isopropilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-isopropilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

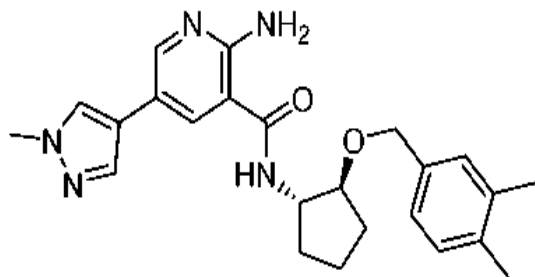


MS (ESI, m/z): 434.3 [M+H]⁺

Ejemplo 11

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-23-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

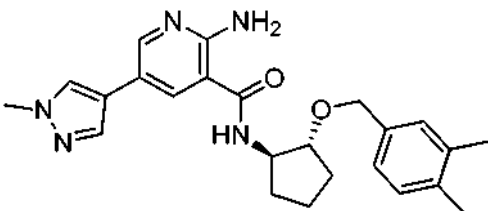


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 12

2-amino-N-((1R,2R)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1R,2R)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

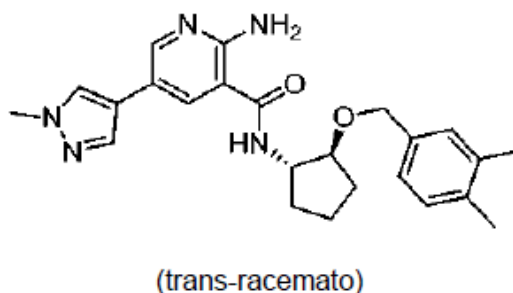


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 13

2-amino-N-(trans-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

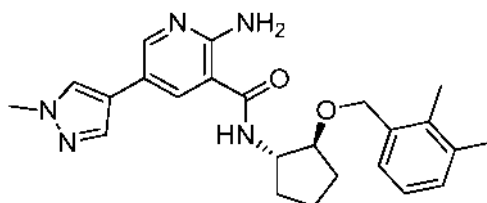


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 14

2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

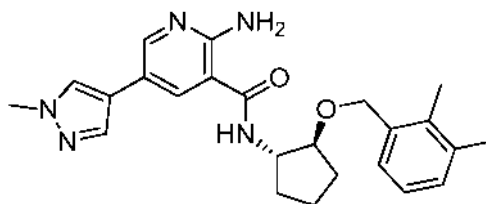
Usando (1S,2S)-2-((2,3-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



Ejemplo 15

2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,6-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((2,6-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

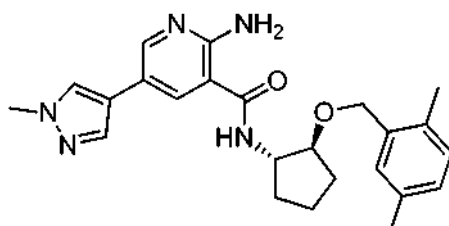


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 16

2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,5-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((2,5-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

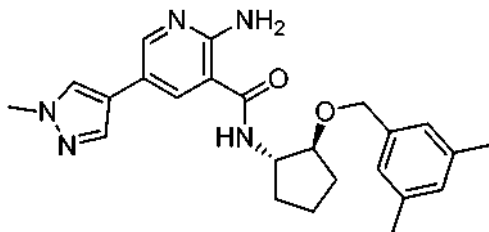


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 17

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,5-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3,5-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

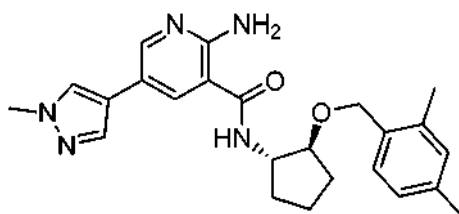


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 18

2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((2,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

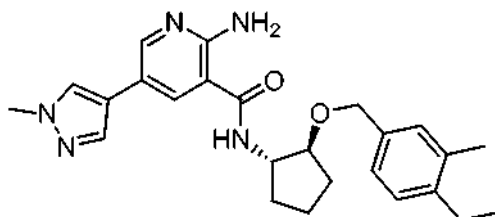


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 19

2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etil-3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-etil-3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

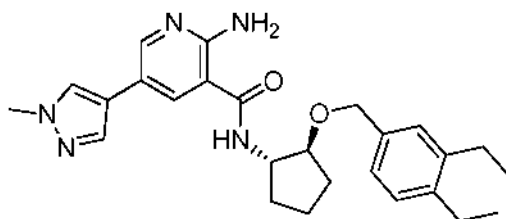


MS (ESI, m/z): 434.3 [M+H]⁺

Ejemplo 20

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dietilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dietilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



5

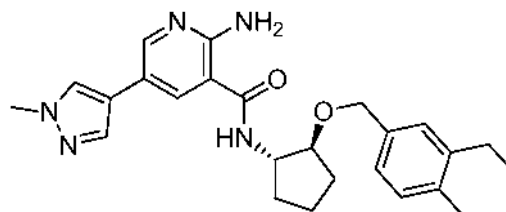
10 MS (ESI, m/z): 448.3 [M+H]⁺

Ejemplo 21

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

15

Usando (1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



20

25

MS (ESI, m/z): 434.3 [M+H]⁺

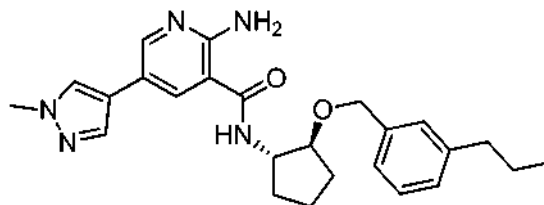
Ejemplo 22

30

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-propilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-propilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

35



40

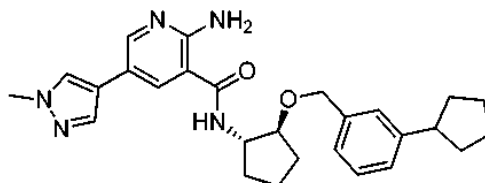
MS (ESI, m/z): 434.3 [M+H]⁺

Ejemplo 23

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ciclopentilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-ciclopentilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

50



55

60 MS (ESI, m/z): 460.3 [M+H]⁺

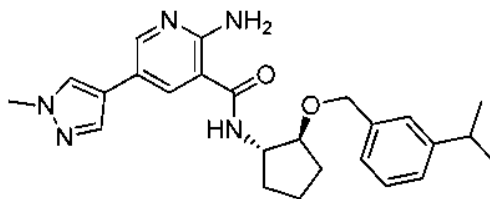
Ejemplo 24

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-isopropilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

65

Usando (1S,2S)-2-((3-isopropilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

el ejemplo 1.

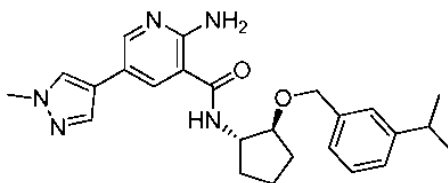


MS (ESI, m/z): 434.3 [M+H]⁺

Ejemplo 25

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-(prop-1-en-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-(prop-1-en-2-il)bencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

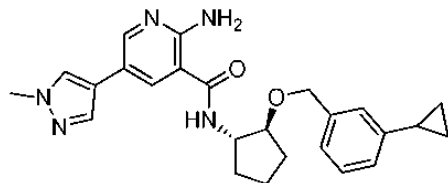


MS (ESI, m/z): 432.2 [M+H]⁺

Ejemplo 26

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ciclopropilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-ciclopropilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

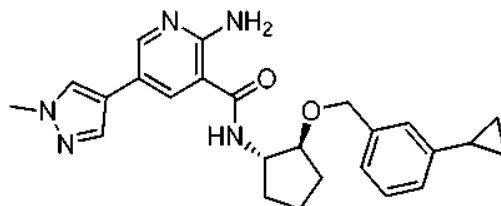


MS (ESI, m/z): 432.2 [M+H]⁺

Ejemplo 27

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ciclobutilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-ciclobutilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



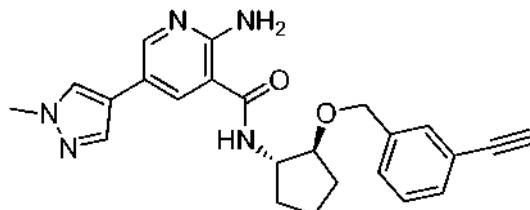
MS (ESI, m/z): 446.3 [M+H]⁺

Ejemplo 28

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etinilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-etinilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el

ejemplo 1.

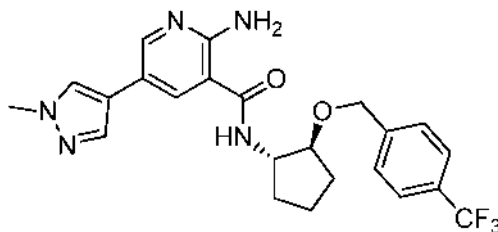


MS (ESI, m/z): 416.2 [M+H]⁺

Ejemplo 29

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

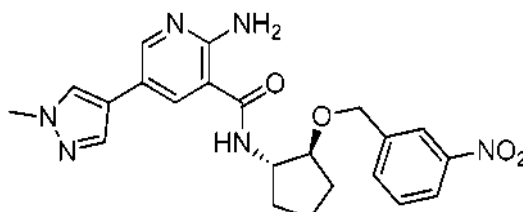


MS (ESI, m/z): 460.2 [M+H]⁺

Ejemplo 30

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-nitrobencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-nitrobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

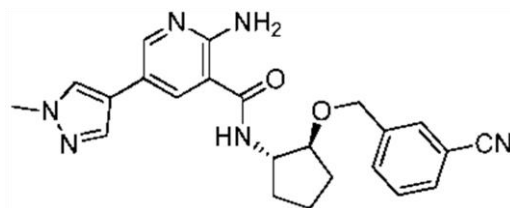


MS (ESI, m/z): 437.2 [M+H]⁺

Ejemplo 31

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-cianobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando 3-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)metil)benzonitrilo, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

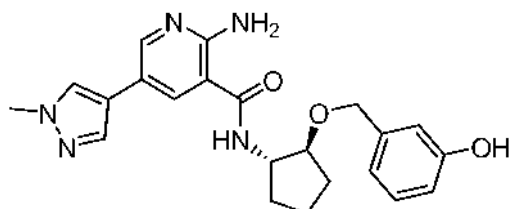


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58 - 1.70 (m, 1H) 1.73 - 1.90 (m, 3H) 1.95 - 2.07 (m, 1H) 2.11 - 2.22 (m, 1H) 3.88 - 3.98 (m, 4H) 4.36 - 4.44 (m, 1H) 4.61 - 4.72 (m, 2H) 7.43 - 7.51 (m, 1H) 7.57 (br d, J=7.43 Hz, 1H) 7.63 (br d, J=7.43 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.23 (d, J=1.96 Hz, 1H) 8.45 (d, J=1.96 Hz, 1H);
MS (ESI, m/z): 417.2 [M+H]⁺

Ejemplo 32

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-hidroxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-hidroxibencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

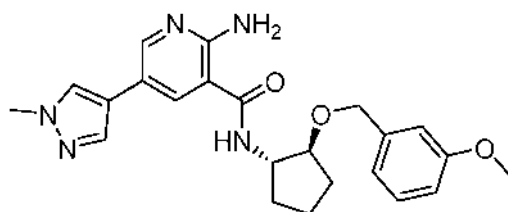


MS (ESI, m/z): 408.2 [M+H]⁺

Ejemplo 33

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metiloxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-metiloxibencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

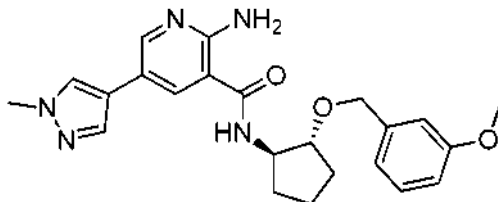


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.54 - 1.65 (m, 1H) 1.68 - 1.88 (m, 3H) 1.95 - 2.07 (m, 1H) 2.09 - 2.22 (m, 1H) 3.65 - 3.74 (m, 3H) 3.88 - 3.98 (m, 4H) 4.33 - 4.43 (m, 1H) 4.51 - 4.66 (m, 2H) 6.74 (dd, J=8.41, 1.76 Hz, 1H) 6.83 - 6.93 (m, 2H) 7.12 - 7.22 (m, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.22 (d, J=1.96 Hz, 1H) 8.45 (d, J=1.96 Hz, 1H);
MS (ESI, m/z): 422.2 [M+H]⁺

Ejemplo 34

2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-metoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1R,2R)-2-((3-metoxibencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

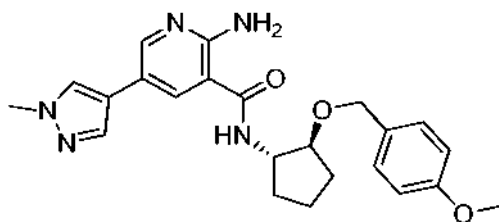


MS (ESI, m/z): 422.2 [M+H]⁺

Ejemplo 35

2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-metoxibencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



5

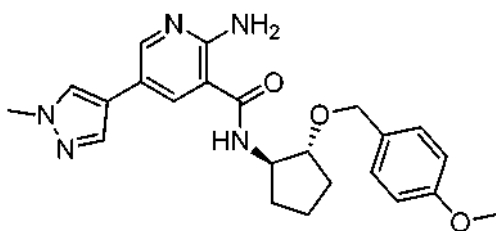
10 MS (ESI, m/z): 422.2 [M+H]⁺

Ejemplo 36

2-amino-N-((1R,2R)-2-((4-metoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

15

Usando (1R,2R)-2-((4-metoxibencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



20

25

MS (ESI, m/z): 422.2 [M+H]⁺

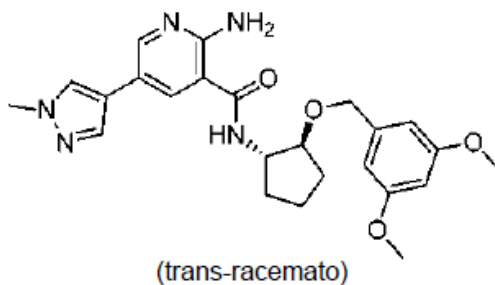
Ejemplo 37

2-amino-N-(trans-2-((3,5-dimetoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

30

Usando trans-2-((3,5-dimetoxibencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

35



40

45

MS (ESI, m/z): 452.2 [M+H]⁺

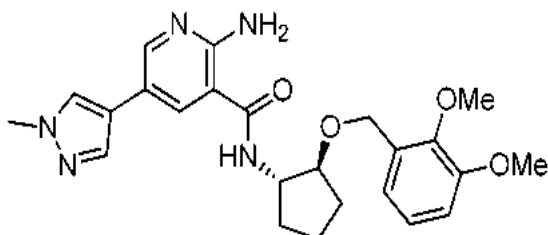
Ejemplo 38

50

2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-dimetoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((2,3-dimetoxibencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

55



60

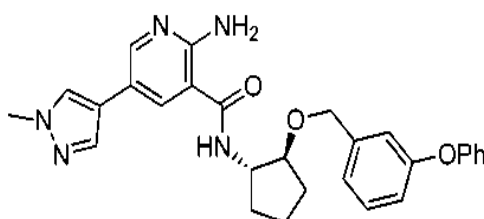
65

MS (ESI, m/z): 452.2 [M+H]⁺

Ejemplo 39

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-fenoxibencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-fenoxibencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

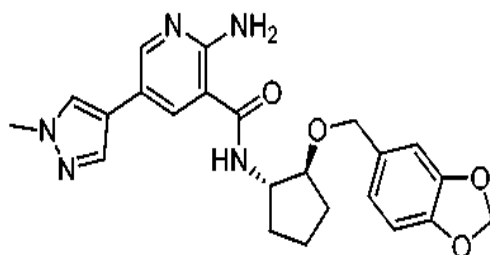


MS (ESI, m/z): 484.2 [M+H]⁺

Ejemplo 40

2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il-metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il-metoxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

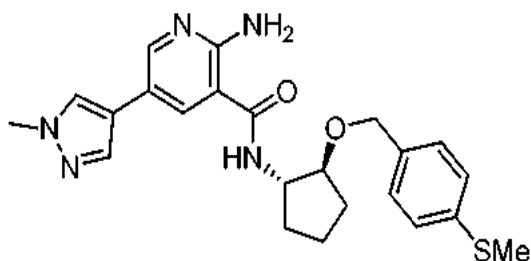


MS (ESI, m/z): 436.2 [M+H]⁺

Ejemplo 41

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(metiltio)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-(metiltio)bencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

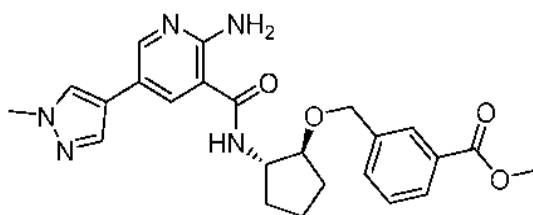


MS (ESI, m/z): 438.2 [M+H]⁺

Ejemplo 42

metil 3-(((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamido)ciclopentil)oxi)metil)benzoato

Usando metil 3-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)metil)benzoato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



5

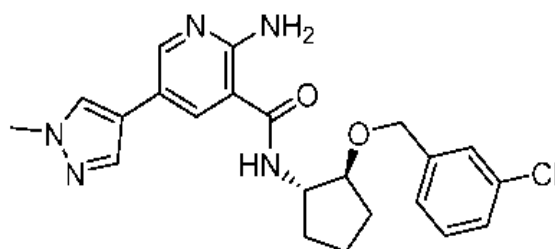
10 MS (ESI, m/z): 450.2 [M+H]⁺

Ejemplo 43

15 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-clorobencil)oxy)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

15

Usando (1S,2S)-2-((3-clorobencil)oxy)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



20

25

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (br dd, J=13.50, 6.46 Hz, 1H) 1.72 - 1.87 (m, 3H) 1.94 - 2.05 (m, 1H) 2.16 (br d, J=6.65 Hz, 1H) 3.89 - 3.97 (m, 4H) 4.38 (br d, J=4.70 Hz, 1H) 4.55 - 4.66 (m, 2H) 7.20 (br s, 1H) 7.22 - 7.28 (m, 2H) 7.34 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.22 (d, J=2.35 Hz, 1H) 8.44 (br d, J=2.35 Hz, 1H);
MS (ESI, m/z): 426.2 [M+H]⁺

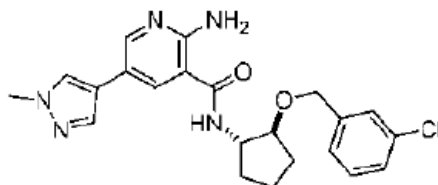
30

Ejemplo 44

35 2-amino-N-(trans-2-((3-clorobencil)oxy)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

35

Usando trans-2-((3-clorobencil)oxy)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



40

45

(trans-racemato)

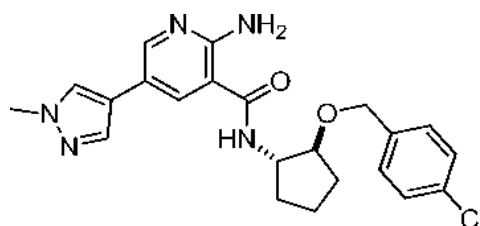
50 MS (ESI, m/z): 426.2 [M+H]⁺

Ejemplo 45

55 2-amino-N-(trans-2-((4-clorobencil)oxy)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

55

Usando trans-2-((4-clorobencil)oxy)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



60

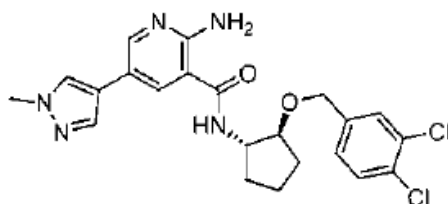
65

MS (ESI, m/z): 426.2 [M+H]⁺

Ejemplo 46

2-amino-N-(trans-2-((3,4-diclorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-2-((3,4-diclorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



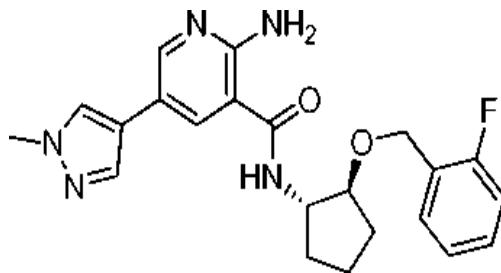
(trans-racemato)

MS (ESI, m/z): 460.1 [M+H]⁺

Ejemplo 47

2-amino-N-(trans-2-((2-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-2-((2-fluorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



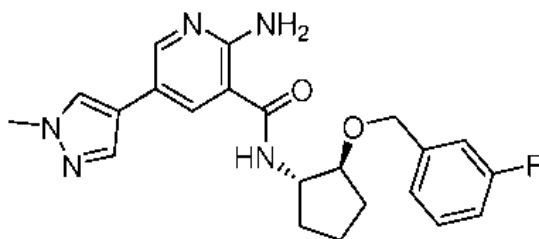
(trans-racemato)

MS (ESI, m/z): 410.2 [M+H]⁺

Ejemplo 48

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-fluorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

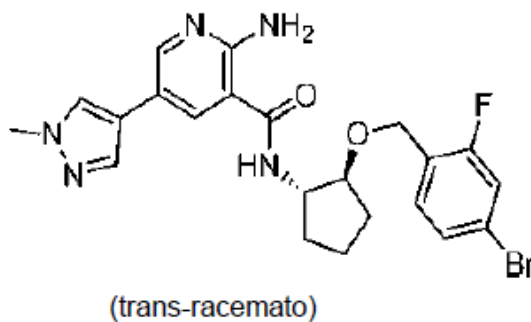


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.63 (dq, J=13.69, 7.17 Hz, 1H) 1.70 - 1.88 (m, 3H) 1.93 - 2.06 (m, 1H) 2.15 (dt, J=13.69, 6.85 Hz, 1H) 3.87 - 4.00 (m, 4H) 4.34 - 4.42 (m, 1H) 4.62 (s, 2H) 6.92 (td, J=8.61, 1.96 Hz, 1H) 7.03 - 7.16 (m, 2H) 7.27 (dd, J=8.02, 6.06 Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.22 (d, J=1.96 Hz, 1H) 8.49 (d, J=1.96 Hz, 1H); MS (ESI, m/z): 410.2 [M+H]⁺

Ejemplo 49

2-amino-N-(trans-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

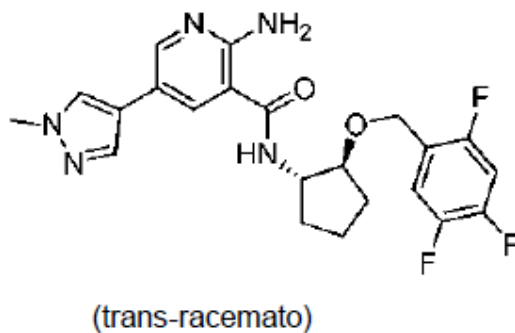


MS (ESI, m/z): 488.1/490.1 [M+H]⁺

Ejemplo 50

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(trans-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando trans-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

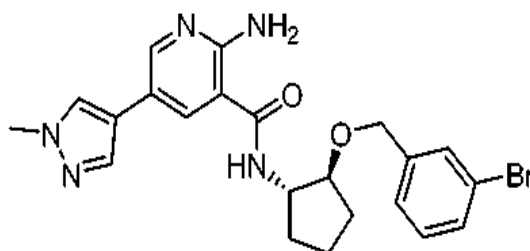


MS (ESI, m/z): 446.2 [M+H]⁺

Ejemplo 51

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-bromobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-bromobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

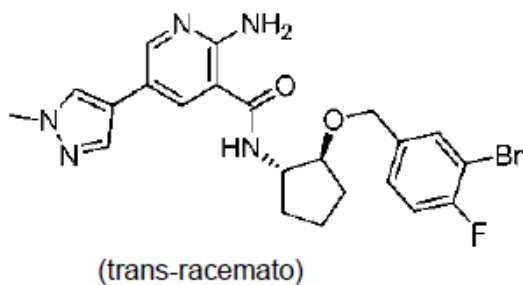


MS (ESI, m/z): 470.1/472.1 [M+H]⁺

Ejemplo 52

2-amino-N-(trans-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

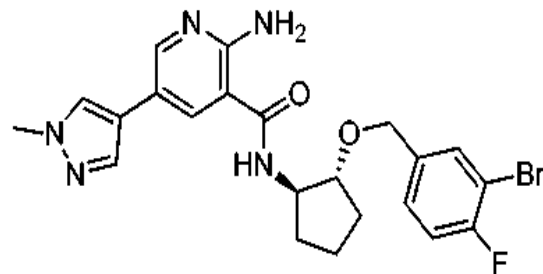


MS (ESI, m/z): 488.1/490.1 [M+H]⁺

Ejemplo 53

2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1R,2R)-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

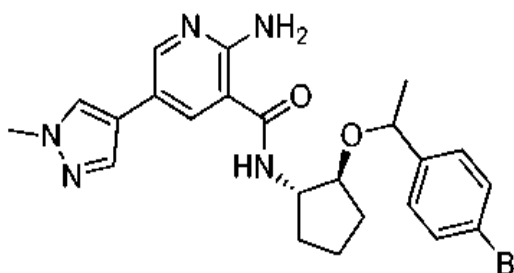


MS (ESI, m/z): 488.1/490.1 [M+H]⁺

Ejemplo 54

2-amino-N-((1S,2S)-2-(1-(4-bromofenil)etoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-(1-(4-bromofenil)etoxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

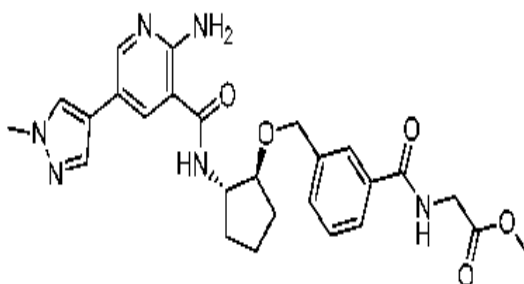


MS (ESI, m/z): 484.1/486.1 [M+H]⁺

Ejemplo 55

5 Metil (3-((((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamido)ciclopentil)oxi)metil)benzoil)glicinato

Usando metil (3-((((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)metil)benzoil)glicinato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

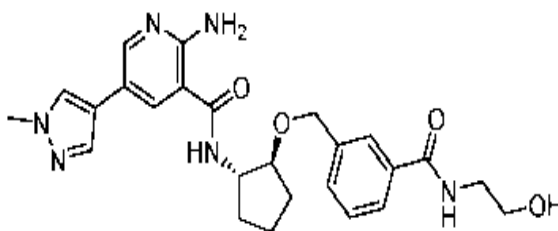


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58 - 1.70 (m, 1H) 1.73 - 1.90 (m, 3H) 1.95 - 2.07 (m, 1H) 2.11 - 2.22 (m, 1H) 3.88 - 3.98 (m, 4H) 4.36 - 4.44 (m, 1H) 4.61 - 4.72 (m, 2H) 7.43 - 7.51 (m, 1H) 7.57 (br d, J=7.43 Hz, 1H) 7.63 (br d, J=7.43 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.23 (d, J=1.96 Hz, 1H) 8.45 (d, J=1.96 Hz, 1H); MS (ESI, m/z): 507.2[M+H]⁺

Ejemplo 56

30 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-((2-hidroxiethyl)carbamoil)bencil)-oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando metil (3-((((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)metil)-N-(2-hidroxiethyl)-benzamida, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

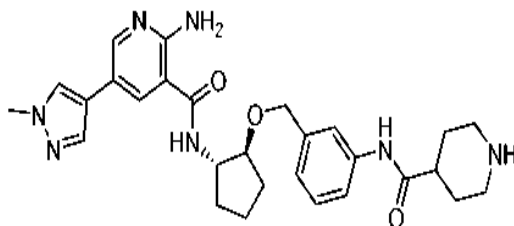


MS (ESI, m/z): 479.2[M+H]⁺

Ejemplo 57

50 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperidina-4-carboxamido)bencil)-oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando tert-butil 4-((3-((((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)metil)fenil)carbamoil)-piperidina-1-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1 y seguido de desprotección con TFA.

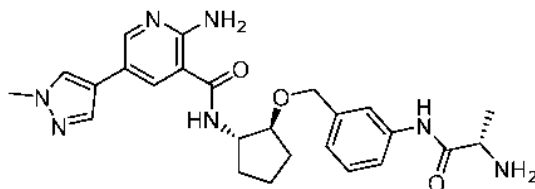


65 MS (ESI, m/z): 518.3[M+H]⁺

Ejemplo 58

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-((S)-2-aminopropanamido)bencil)oxi)-ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando tert-butil ((S)-1-((3-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)metil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1 y seguido de desprotección con TFA.

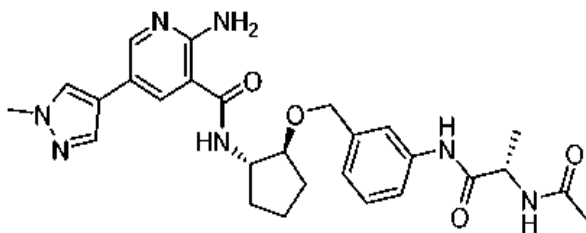


MS (ESI, m/z): 478.3[M+H]⁺

Ejemplo 59

N-((1S,2S)-2-((3-((S)-2-acetamidopropanamido)bencil)oxi)-ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-2-acetamido-N-(3-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)metil)fenil)-propanamida, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

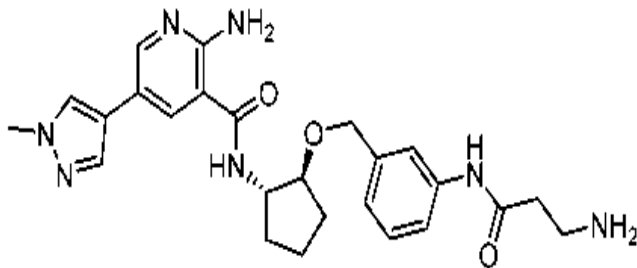


MS (ESI, m/z): 520.3[M+H]⁺

Ejemplo 60

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-(3-aminopropanamido)bencil)oxi)-ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando tert-butil (3-((3-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)metil)fenil)amino)-3-oxopropil)carbamato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1 y seguido de desprotección con TFA.

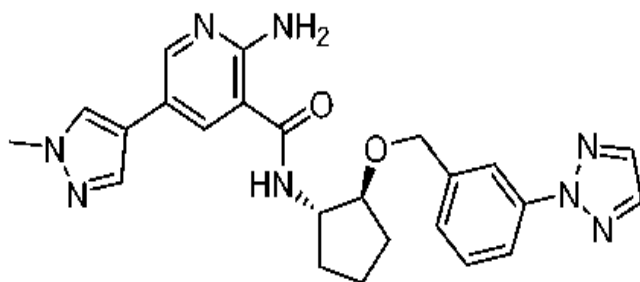


MS (ESI, m/z): 478.3[M+H]⁺

Ejemplo 61

N-((1S,2S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

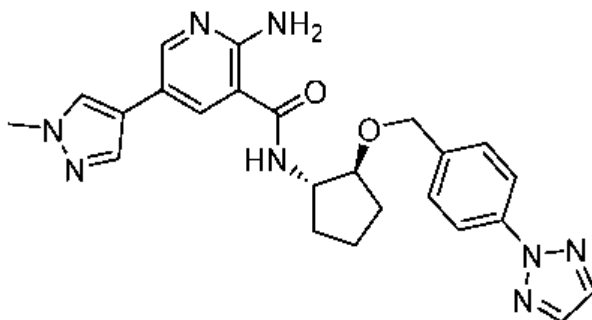


MS (ESI, m/z): 459.2 [M+H]⁺

Ejemplo 62

N-((1S,2S)-2-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzyl)oxy)cyclopentyl)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

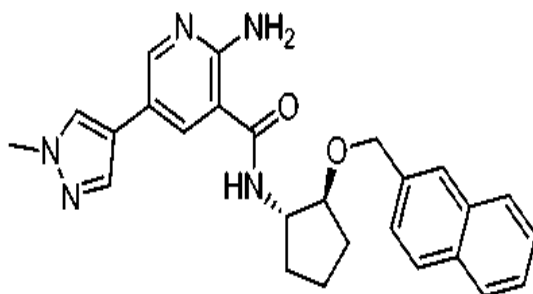


MS (ESI, m/z): 459.2 [M+H]⁺

Ejemplo 63

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

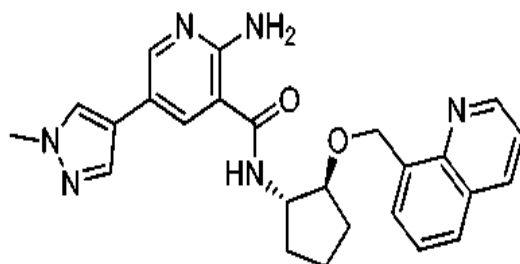


MS (ESI, m/z): 442.2 [M+H]⁺

Ejemplo 64

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(quinolin-8-ilmetoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-(quinolin-8-ilmetoxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

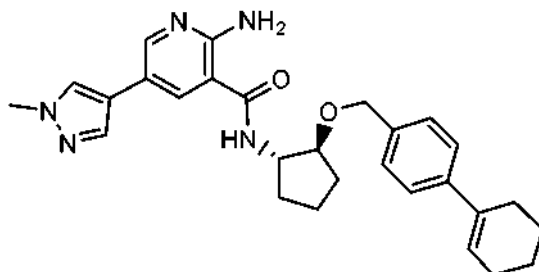


MS (ESI, m/z): 443.2 [M+H]⁺

Ejemplo 65

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



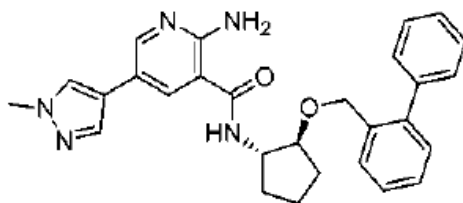
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (br d, J=5.87 Hz, 2H) 1.67 - 1.87 (m, 5H) 1.93 - 2.09 (m, 2H) 2.14 (br s, 3H) 2.28 (br s, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.37 (br d, J=5.48 Hz, 1H) 4.49 - 4.65 (m, 2H) 6.00 (br s, 1H) 7.18 - 7.30 (m, 2H) 7.54 (br s, 1H) 7.59 - 7.69 (m, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.38 (s, 1H);

MS (ESI, m/z): 472.3 [M+H]⁺

Ejemplo 66

N-(trans-2-([1,1'-bifenil]-2-ilmetoxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-2-([1,1'-bifenil]-2-ilmetoxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



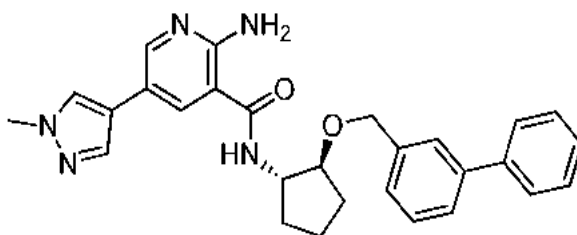
(trans-racemato)

MS (ESI, m/z): 468.2 [M+H]⁺

Ejemplo 67

N-((1S,2S)-2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

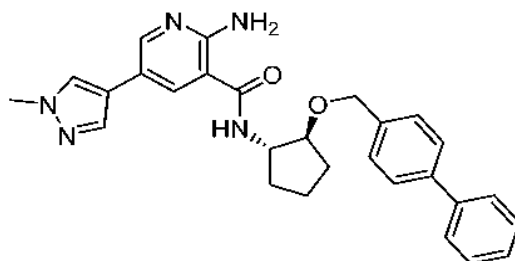


MS (ESI, m/z): 468.2 [M+H]⁺

Ejemplo 68

N-((1S,2S)-2-((1,1'-bifenil)-4-ilmetoxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-3-((1,1'-bifenil)-4-ilmetoxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

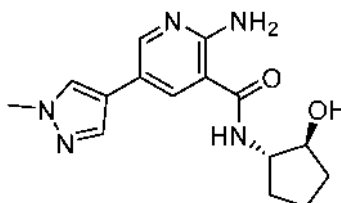


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59 (br d, J=1.17 Hz, 1H) 1.79 (br s, 3H) 1.97 (br s, 1H) 2.11 - 2.21 (m, 1H) 3.62 (s, 2H) 3.87 (s, 3H) 3.97 (br s, 1H) 4.39 (br s, 1H) 4.65 (br d, J=13.69 Hz, 2H) 7.34 - 7.42 (m, 2H) 7.50 (br t, J=7.43 Hz, 2H) 7.80 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.17 (br s, 1H) 8.29 - 8.34 (m, 1H);
MS (ESI, m/z): 468.2 [M+H]⁺

Ejemplo 69

2-amino-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-aminociclopentan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

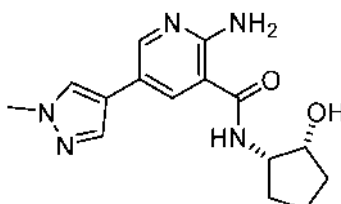


MS (ESI, m/z): 40.2 [M+H]⁺

Ejemplo 70

2-amino-N-(cis-2-hidroxiciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando cis-2-aminociclopentan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

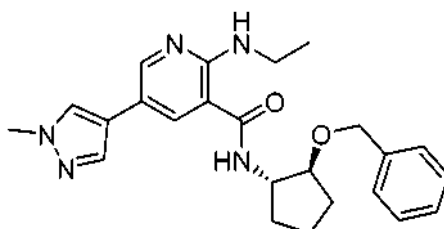


MS (ESI, m/z): 302.2 [M+H]⁺

Ejemplo 71

5 N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-2-(etilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando ácido 2-(etilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotínico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

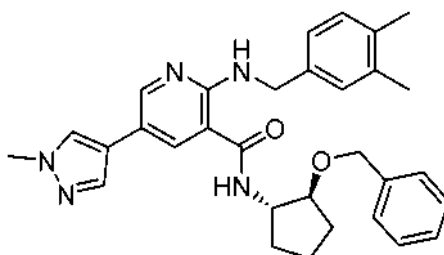


MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 72

N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-2-((3,4-dimetilbencil-)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

25 Usando ácido 2-((3,4-dimetilbencil)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotínico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

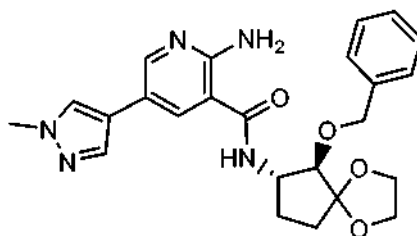


MS (ESI, m/z): 411.3 [M+H]⁺

Ejemplo 73

2-amino-N-((6R,7S)-6-(benciloxi)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

45 Usando (6R,7S)-6-(benciloxi)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

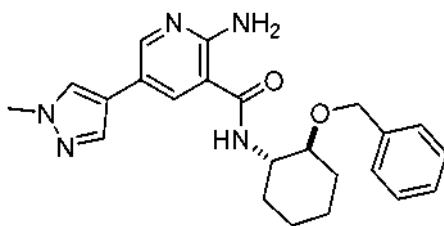


MS (ESI, m/z): 450.2 [M+H]⁺

Ejemplo 74

2-amino-N-(trans-2-(benciloxi)ciclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-2-(benciloxi)ciclohexan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

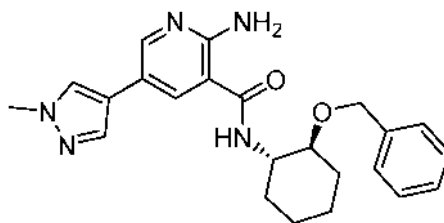


MS (ESI, m/z): 406.2 [M+H]⁺

Ejemplo 75

2-amino-N-((1S,2S)-2-(benziloxy)ciclohexil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-(benziloxy)ciclohexan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

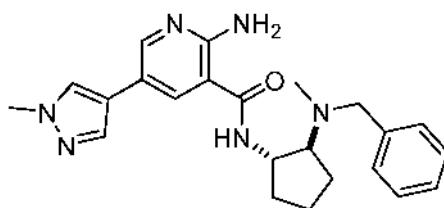


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.28 - 1.47 (m, 4H) 1.77 (br s, 1H) 1.83 (br s, 1H) 1.97 (s, 1H) 2.29 (br s, 1H) 3.38 (br d, J=9.39 Hz, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.99 (br d, J=10.17 Hz, 1H) 4.41 - 4.47 (m, 1H) 4.68 (br d, J=12.13 Hz, 1H) 7.13 (dt, J=14.57, 6.99 Hz, 3H) 7.25 (br d, J=7.43 Hz, 2H) 7.77 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.25 (br s, 1H);
MS (ESI, m/z): 406.2 [M+H]⁺

Ejemplo 76

2-amino-N-(trans-2-(bencil(metil)amino)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-N1-bencil-N1-metilciclopentano-1,2-diamina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

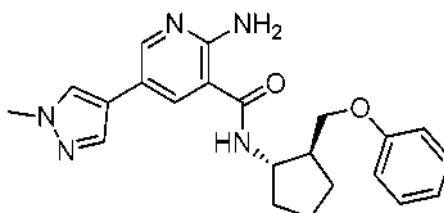


MS (ESI, m/z): 405.2 [M+H]⁺

Ejemplo 77

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

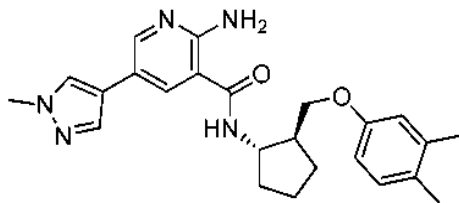


MS (ESI, m/z): 392.2 [M+H]⁺

Ejemplo 78

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilfenoxi)metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilfenoxi)metil)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

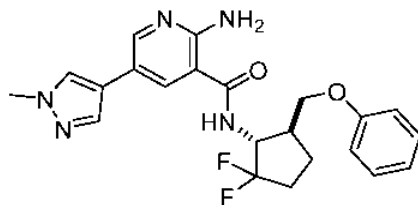


MS (ESI, m/z): 420.43 [M+H]⁺

Ejemplo 79

2-amino-N-(trans-2,2-difluoro-5-(fenoximetil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (trans-2,2-difluoro-5-(fenoximetil)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

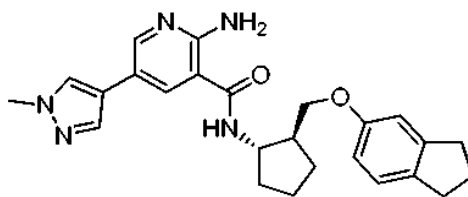


MS (ESI, m/z): 428.2 [M+H]⁺

Ejemplo 80

2-amino-N-((1S,2S)-2-(((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)-metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-(((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)-metil)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

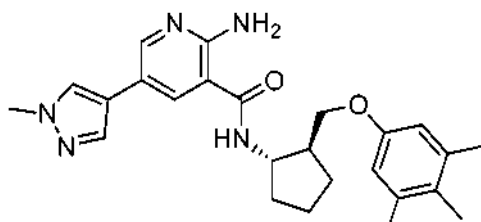


MS (ESI, m/z): 432.2 [M+H]⁺

Ejemplo 81

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4,5-trimetilfenoxi)metil)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3,4,5-trimetilfenoxi)metil)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

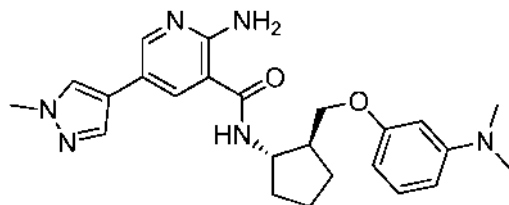


MS (ESI, m/z): 44.3 [M+H]⁺

Ejemplo 82

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-(dimetilamino)fenoxy)-metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando 3-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)metoxi)-N,N-dimetilanilina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

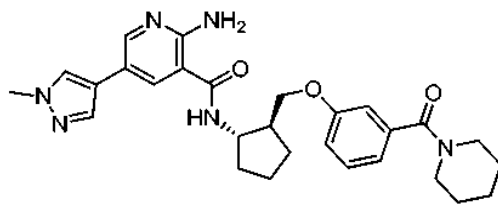


MS (ESI, m/z): 435.2 [M+H]⁺

Ejemplo 83

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperidina-1-carbonil)fenoxy)metil)ciclopentil)nicotinamida

Usando (3-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)metoxi)fenil)(piperidin-1-il)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

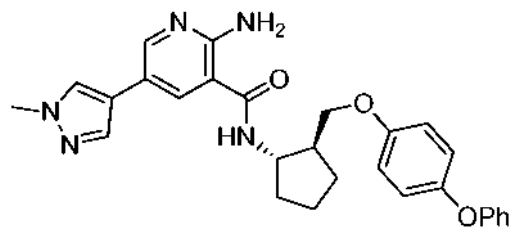


MS (ESI, m/z): 503.3 [M+H]⁺

Ejemplo 84

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-fenoxifenoxi)metil)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-fenoxifenoxi)metil)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

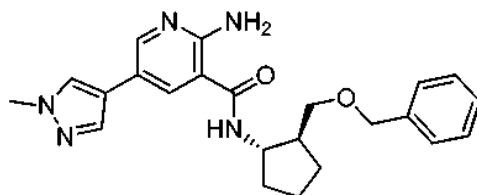


MS (ESI, m/z): 44.2 [M+H]⁺

Ejemplo 85

2-amino-N-((1S,2S)-2-((benciloxi)metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((benciloxi)metil)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

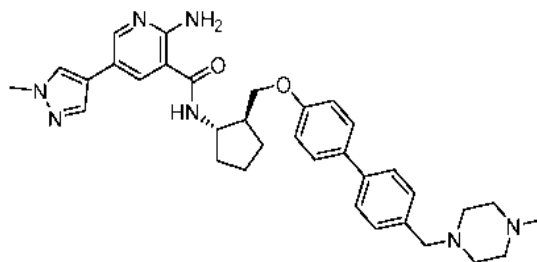


MS (ESI, m/z): 406.2 [M+H]⁺

Ejemplo 86

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-(((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

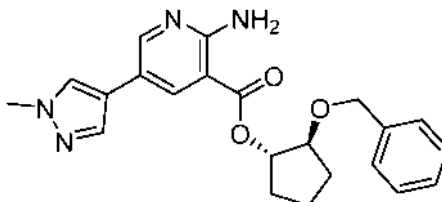


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.56 - 1.65 (m, 1H) 1.67 - 1.75 (m, 1H) 1.79 (br d, J=6.46 Hz, 1H) 1.85 (br d, J=8.80 Hz, 1H) 2.03 - 2.12 (m, 1H) 2.16 (br dd, J=12.91, 5.87 Hz, 1H) 2.43 - 2.51 (m, 1H) 2.84 (s, 3H) 3.75 (s, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.10 (d, J=5.87 Hz, 2H) 4.30 - 4.38 (m, 1H) 6.96 (d, J=8.80 Hz, 2H) 7.38 (br d, J=8.22 Hz, 2H) 7.50 (dd, J=16.43, 8.22 Hz, 4H) 7.86 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.21 (d, J=2.35 Hz, 1H) 8.51 (d, J=2.35 Hz, 1H);
MS (ESI, m/z): 580.3 [M+H]⁺

Ejemplo 87

(1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato

Usando (1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

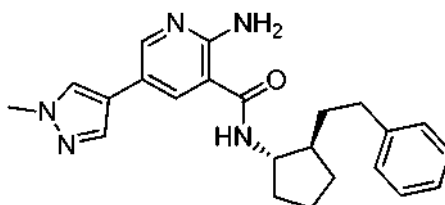


MS (ESI, m/z): 393.2 [M+H]⁺

Ejemplo 88

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2R)-2-fenilciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2R)-2-fenilciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

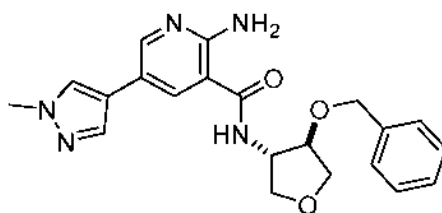


MS (ESI, m/z): 390.2 [M+H]⁺

Ejemplo 89

2-amino-N-(trans-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

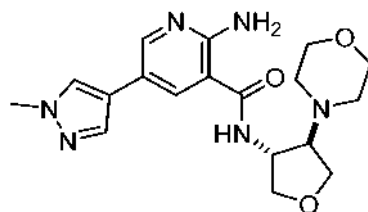


MS (ESI, m/z): 394.2 [M+H]⁺

Ejemplo 90

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(trans-4-morfolinotetrahidrofuran-3-il)nicotinamida

Usando trans-4-morfolinotetrahidrofuran-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

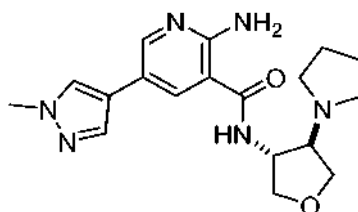


MS (ESI, m/z): 373.2 [M+H]

Ejemplo 91

2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(trans-4-(pirrolidin-1-il)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida

Usando trans-4-(pirrolidin-1-il)tetrahidrofuran-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

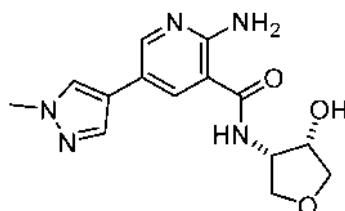


MS (ESI, m/z): 357.2 [M+H]⁺

Ejemplo 92

2-amino-N-(cis-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando cis-4-aminotetrahidrofuran-3-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

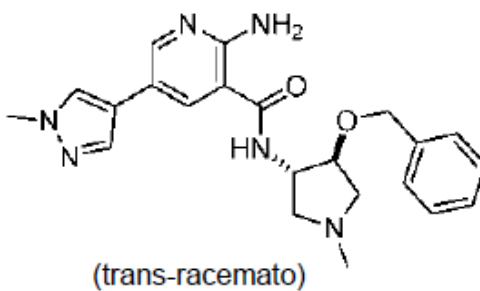


MS (ESI, m/z): 304.1 [M+H]⁺

Ejemplo 93

2-amino-N-(4-(benciloxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

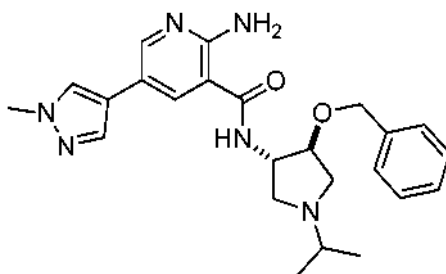
Usando trans-4-(benciloxi)-1-metilpirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



MS (ESI, m/z): 407.2 [M+H]⁺
Ejemplo 94

2-amino-N-(trans-4-(benzylloxy)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando trans-4-(benzylloxy)-1-isopropilpirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

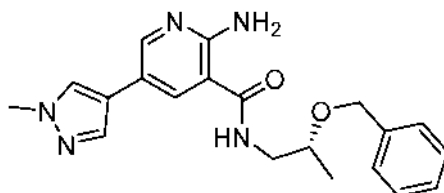


MS (ESI, m/z): 435.2 [M+H]⁺

Ejemplo 95

(R)-2-amino-N-(2-(benzylloxy)propil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-2-(benzylloxy)propan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

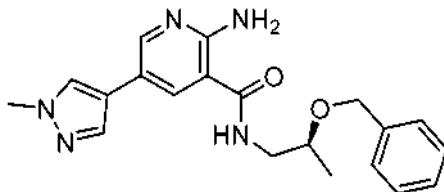


MS (ESI, m/z): 366.2 [M+H]⁺

Ejemplo 96

(S)-2-amino-N-(2-(benzylloxy)propil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-2-(benzylloxy)propan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

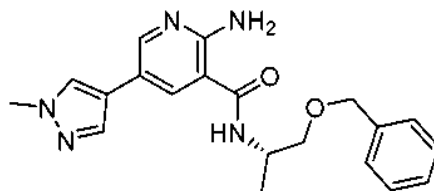


MS (ESI, m/z): 366.2 [M+H]⁺

Ejemplo 97

(S)-2-amino-N-(1-(benzylloxy)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-1-(benciloxi)propan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

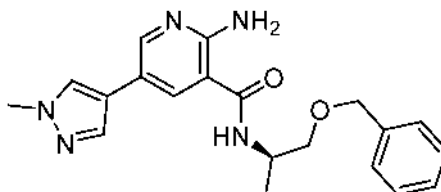


MS (ESI, m/z): 366.2 [M+H]⁺

Ejemplo 98

(R)-2-amino-N-(1-(benciloxi)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-1-(benciloxi)propan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

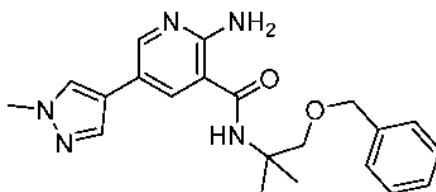


MS (ESI, m/z): 366.2 [M+H]⁺

Ejemplo 99

2-amino-N-(1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando 1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

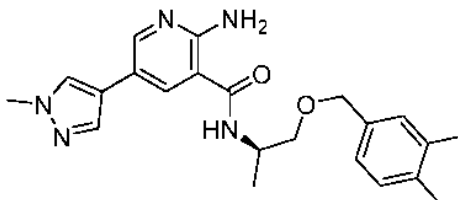


MS (ESI, m/z): 380.2 [M+H]⁺

Ejemplo 100

(R)-2-amino-N-(1-((3,4-dimetilbencil)oxi)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-1-((3,4-dimetilbencil)oxi)propan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

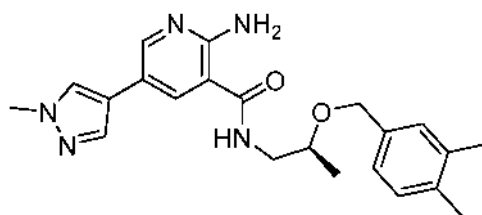


MS (ESI, m/z): 394.48 [M+H]⁺

Ejemplo 48

(S)-2-amino-N-(2-((3,4-dimetilbencil)oxi)propil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)propan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

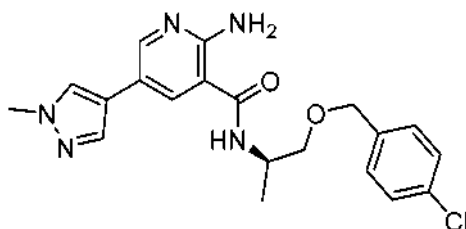


MS (ESI, m/z): 394.2 [M+H]⁺

Ejemplo 102

(R)-2-amino-N-(1-((4-clorobencil)oxi)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-1-((4-clorobencil)oxi)propan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

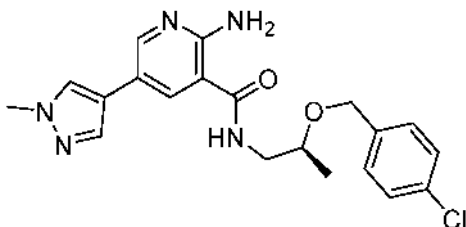


MS (ESI, m/z): 400.2 [M+H]⁺

Ejemplo 103

(S)-2-amino-N-(2-((4-clorobencil)oxi)propil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-2-((4-clorobencil)oxi)propan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

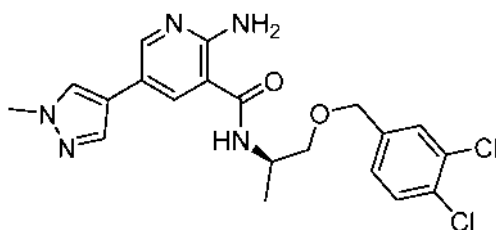


MS (ESI, m/z): 400.2 [M+H]⁺

Ejemplo 104

(R)-2-amino-N-(1-((3,4-diclorobencil)oxi)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-1-((3,4-diclorobencil)oxi)propan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

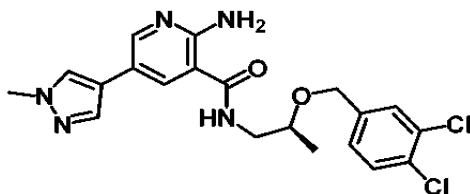


MS (ESI, m/z): 434.1 [M+H]⁺

Ejemplo 105

(S)-2-amino-N-(2-((3,4-diclorobencil)oxi)propil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)propan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

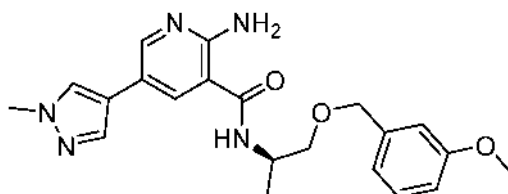


MS (ESI, m/z): 419.1 [M+H]⁺

Ejemplo 106

(R)-2-amino-N-(1-((3-metoxibencil)oxi)propan-2-yl)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-1-((3-metoxibencil)oxi)propan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

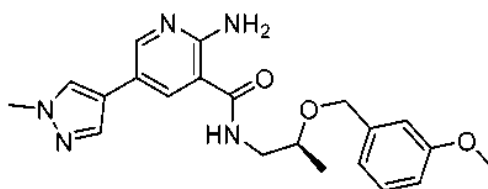


MS (ESI, m/z): 396.2 [M+H]⁺

Ejemplo 107

(S)-2-amino-N-(2-((3-metoxibencil)oxi)propil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-2-((3-metoxibencil)oxi)propan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

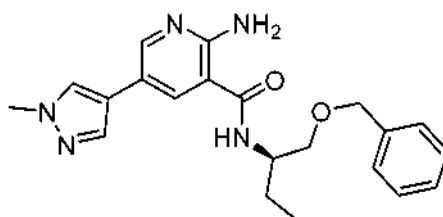


MS (ESI, m/z): 396.2 [M+H]⁺

Ejemplo 108

(R)-2-amino-N-(1-(benciloxi)butan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-1-(benciloxi)butan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

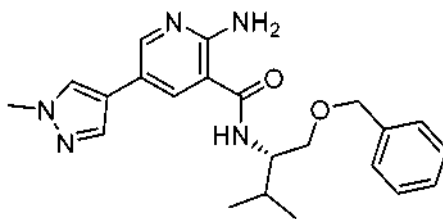


MS (ESI, m/z): 380.2 [M+H]⁺

Ejemplo 109

(S)-2-amino-N-(1-(benciloxi)-3-metilbutan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-1-(benciloxi)-3-metilbutan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



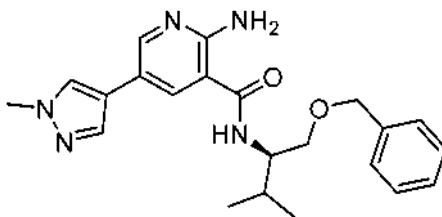
5

10 MS (ESI, m/z): 394.2 [M+H]⁺

Ejemplo 110

(R)-2-amino-N-(1-(benziloxy)-3-metilbutan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

15 Usando (R)-1-(benziloxy)-3-metilbutan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



20

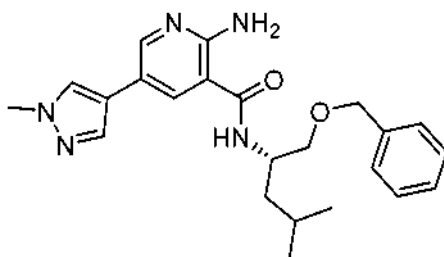
25 MS (ESI, m/z): 394.2 [M+H]

25

Ejemplo 111

(S)-2-amino-N-(1-(benziloxy)-4-metilpentan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

30 Usando (S)-1-(benziloxy)-4-metilpentan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



35

40

MS (ESI, m/z): 408.2 [M+H]⁺

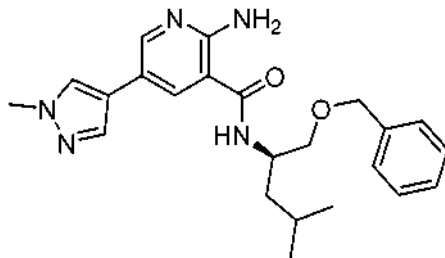
Ejemplo 112

45

(R)-2-amino-N-(1-(benziloxy)-4-metilpentan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-1-(benziloxy)-4-metilpentan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

50



55

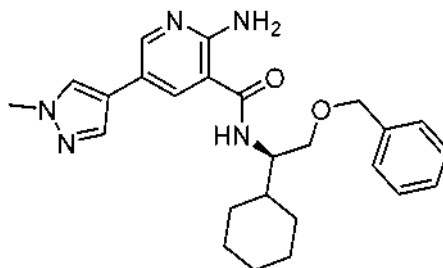
60 MS (ESI, m/z): 408.2 [M+H]⁺

60

Ejemplo 113

(R)-2-amino-N-(2-(benziloxy)-1-ciclohexiletan-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

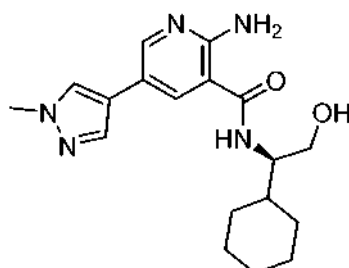
65 Usando (R)-2-(benziloxy)-1-ciclohexiletan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



MS (ESI, m/z): 434.3 [M+H]⁺

Ejemplo 52

(R)-2-amino-N-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Usando (R)-2-amino-2-ciclohexiletan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

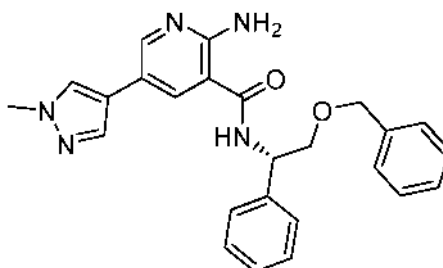


MS (ESI, m/z): 344.3 [M+H]⁺

Ejemplo 115

(S)-2-amino-N-(2-(benciloxi)-1-fenilet)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-2-(benciloxi)-1-feniletan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

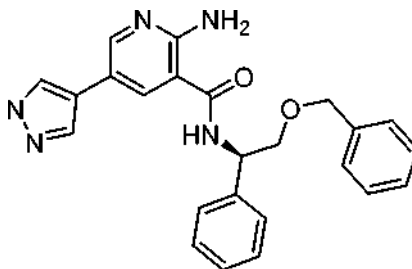


MS (ESI, m/z): 428.2 [M+H]⁺

Ejemplo 116

(R)-2-amino-N-(2-(benciloxi)-1-fenilet)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-2-(benciloxi)-1-feniletan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

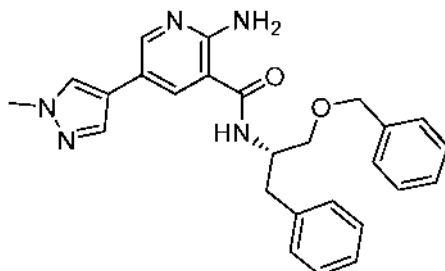


MS (ESI, m/z): 428.2 [M+H]⁺

Ejemplo 117

(S)-2-amino-N-(1-(benciloxi)-3-fenilpropan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (S)-1-(benciloxi)-3-fenilpropan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

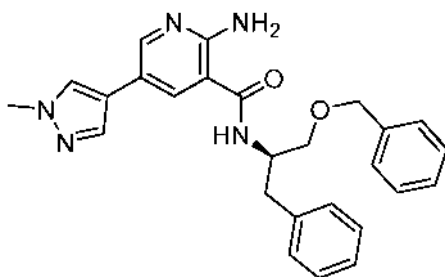


MS (ESI, m/z): 442.2 [M+H]⁺

Ejemplo 118

(R)-2-amino-N-(1-(benciloxi)-3-fenilpropan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-1-(benciloxi)-3-fenilpropan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

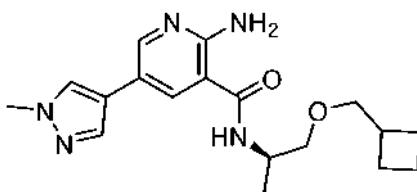


MS (ESI, m/z): 442.2 [M+H]⁺

Ejemplo 119

(R)-2-amino-N-(1-(ciclobutilmetoxi)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (R)-1-(ciclobutilmetoxi)propan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

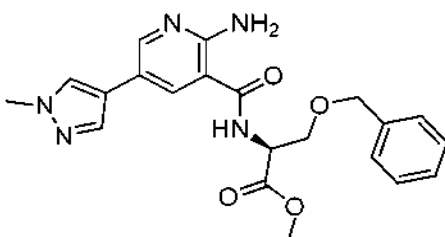


MS (ESI, m/z): 344.2 [M+H]⁺

Ejemplo 120

metil N-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinoil)-O-bencil-L-serinato

Usando metil O-bencil-L-serinato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

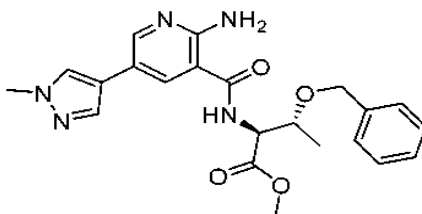


MS (ESI, m/z): 410.2 [M+H]⁺

Ejemplo 121

metil N-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinoil)-O-bencil-L-treoninato

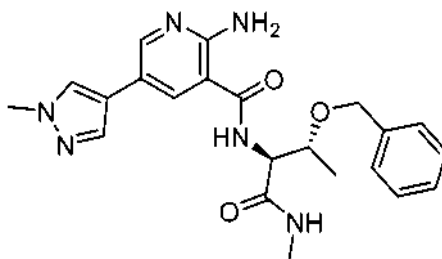
Usando metil O-bencil-L-treoninato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



MS (ESI, m/z): 424.2 [M+H]⁺

Ejemplo 122 2-amino-N-((2S,3R)-3-(benciloxi)-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (2S,3R)-2-amino-3-(benciloxi)-N-metilbutanamida, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

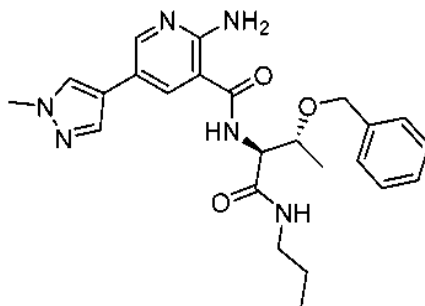


MS (ESI, m/z): 423.2 [M+H]⁺

Ejemplo 123

2-amino-N-((2S,3R)-3-(benciloxi)-1-oxo-1-(propilamino)butan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (2S,3R)-2-amino-3-(benciloxi)-N-propilbutanamida, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

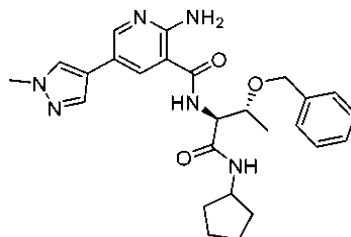


MS (ESI, m/z): 451.2 [M+H]⁺

Ejemplo 124

2-amino-N-((2S,3R)-3-(benciloxi)-1-(ciclopentilamino)-1-oxobutan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (2S,3R)-2-amino-3-(benciloxi)-N-ciclopentilbutanamida, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

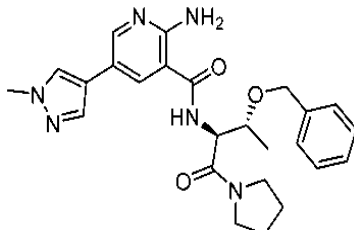


MS (ESI, m/z): 477.3 [M+H]⁺

Ejemplo 125

2-amino-N-((2S,3R)-3-(benciloxi)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)butan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando (2S,3R)-2-amino-3-(benciloxi)-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

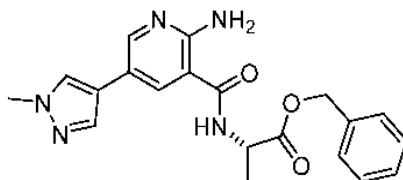


MS (ESI, m/z): 463.2 [M+H]⁺

Ejemplo 126

bencil (2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinoil)-L-alaninato

Usando bencil L-alaninato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



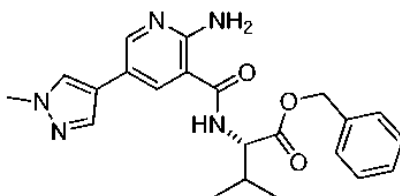
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.51 (d, J=7.43 Hz, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.64 (d, J=7.43 Hz, 1H) 5.12 - 5.25 (m, 2H) 7.21 - 7.42 (m, 5H) 7.84 (s, 1H) 7.96 - 8.00 (m, 1H) 8.21 - 8.27 (m, 1H) 8.54 (d, J=2.35 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 380.2 [M+H]⁺

Ejemplo 127

bencil (2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinoil)-L-valinato

Usando bencil L-valinato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.



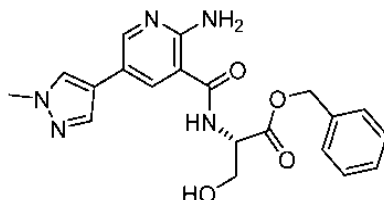
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.00 (dd, J=9.19, 6.85 Hz, 6H) 2.16 - 2.36 (m, 1H) 4.46 - 4.55 (m, 1H) 5.10 - 5.30 (m, 2H) 7.22 - 7.41 (m, 5H) 7.84 (d, J=0.78 Hz, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.24 (d, J=1.96 Hz, 1H) 8.48 (d, J=2.35 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 408.2 [M+H]⁺

Ejemplo 128

bencil (2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinoil)-L-serinato

Usando bencil L-serinato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

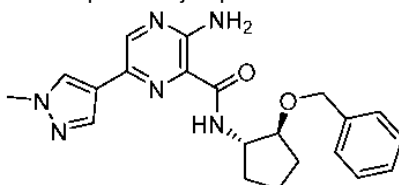


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.94 - 4.07 (m, 2H) 4.78 (dd, $J=5.48, 4.30$ Hz, 1H) 5.21 (s, 2H) 7.23 - 7.43 (m, 5H) 7.86 (d, $J=0.78$ Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.24 (d, $J=1.96$ Hz, 1H) 8.64 (d, $J=1.96$ Hz, 1H);
MS (ESI, m/z): 396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Ejemplo 129

3-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida

Usando ácido 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxílico y (1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

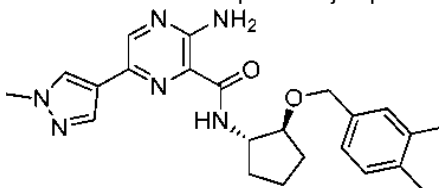


MS (ESI, m/z): 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Ejemplo 130

3-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida

Usando ácido 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxílico y (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

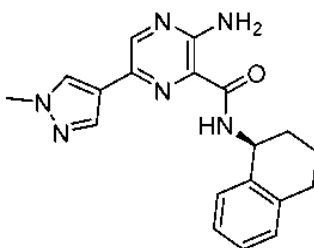


MS (ESI, m/z): 421.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35 Ejemplo 131

(S)-3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirazina-2-carboxamida

Usando ácido 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxílico y (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

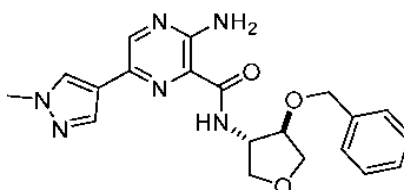


MS (ESI, m/z): 349.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 132

3-amino-N-(trans-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida

Usando ácido 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxílico y trans-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

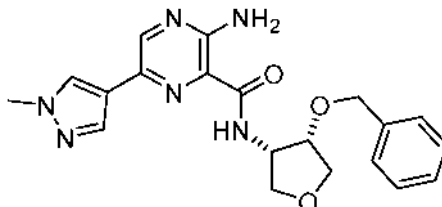


MS (ESI, m/z): 395.2 [M+H]⁺

Ejemplo 133

3-amino-N-(cis-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida

Usando ácido 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxílico y cis-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

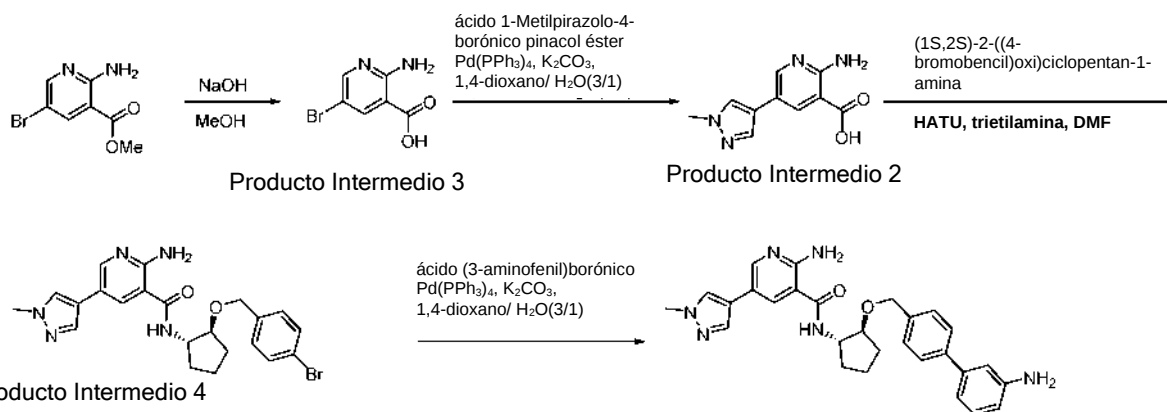


MS (ESI, m/z): 395.2 [M+H]⁺

Ejemplo 134

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 134:



Producto Intermedio 3

A una solución de metil 2-amino-5-bromonicotinato (560 mg, 2.42 mmol) en 10 ml de MeOH se añadió 2N NaOH (2 ml, 4 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C por 1 hr, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó (2 ml de 2N HCl), y el precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH, y se secó para dar 0.35 g de sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 217.0 [M+H]⁺

Producto Intermedio 2

A una mezcla de producto intermedio 3 (4.48 g, 20.6 mmol) y ácido 1-Metilpirazolo-4-borónico pinacol éster (5.5 g, 26.8 mmol) en 100 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K₂CO₃ (8.5 g, 61.9 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (1.19 g, 1.03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se particionó entre agua y EtOAc. La capa de agua se separó y se ajustó hasta valor de pH entre 4 y 5. El precipitado se recogió por filtración y se secó para producir 4 g del compuesto del título. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.82(s, 3H), 5.73(s, 2H), 7.77(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.13(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42(d, J = 2.4 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 219.1 [M+H]⁺

Producto Intermedio 4

A una mezcla de producto intermedio 2 (350 mg, 1.60 mmol) y trietilamina (0.34 ml, 2.41 mmol) en 4 ml de DMF se añadió HATU (732 mg, 1.92 mmol) seguido por (1S,2S)-2-((4-bromobencil)oxi)ciclopentan-1-amina (475 mg, 1.76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla

se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 650 mg de sólido blancuzco.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59 - 1.69 (m, 1H) 1.72 - 1.78 (m, 1H) 1.78 - 1.86 (m, 2H) 1.96 - 2.07 (m, 1H) 2.16 (dq, $J=13.50, 6.85$ Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 3.95 (br d, $J=1.76$ Hz, 1H) 4.33 - 4.42 (m, 1H) 4.53 - 4.62 (m, 2H) 7.25 (m, $J=8.22$ Hz, 2H) 7.41 (m, $J=8.22$ Hz, 2H) 7.87 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.22 (d, $J=1.76$ Hz, 1H) 8.52 (d, $J=1.76$ Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 470.1/472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 134

2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

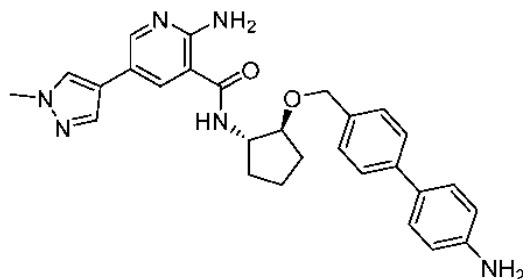
A una mezcla de producto intermedio 4 (33 mg, 0.07 mmol) y ácido (3-aminofenil)borónico (11 mg, 0.08 mmol) en 0.4 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K_2CO_3 (29 mg, 0.21 mmol) seguido por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mg, 0.003 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró al vacío. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 30 mg del compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60 - 1.69 (m, 1H) 1.73 - 1.90 (m, 3H) 2.05 (br d, $J=7.04$ Hz, 1H) 2.17 (s, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.00 (br d, $J=4.30$ Hz, 1H) 4.36 - 4.46 (m, 2H) 4.67 (s, 2H) 7.24 (br d, $J=7.43$ Hz, 1H) 7.42 - 7.59 (m, 7H) 7.84 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 8.20 (d, $J=2.35$ Hz, 1H) 8.48 (d, $J=2.35$ Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 483.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 135. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

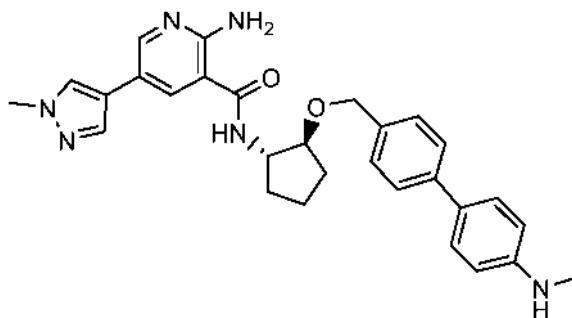
Usando ácido (4-aminofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 483.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 136. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(metilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido (4-(metilamino)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

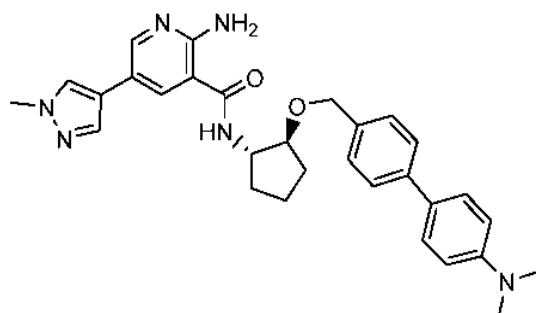


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (br d, $J=5.87$ Hz, 1H) 1.73 - 1.94 (m, 3H) 2.05 (br s, 1H) 2.17 (br s, 1H) 3.55 (br t, $J=11.15$ Hz, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.00 (br s, 1H) 4.43 (s, 4H) 4.67 (s, 2H) 7.45 (br d, $J=8.22$ Hz, 2H) 7.55 (br d, $J=7.83$ Hz, 2H) 7.60 (br d, $J=7.83$ Hz, 2H) 7.71 (br d, $J=7.83$ Hz, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.52 (s, 1H);

MS (ESI, m/z): 497.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 137. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

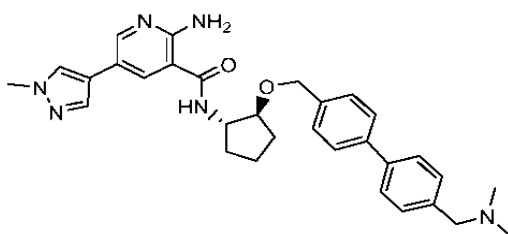
Usando ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 511.3 [M+H]⁺

Ejemplo 138. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando ácido ((4'-((dimetilamino)metil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

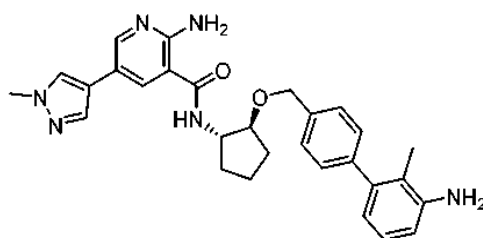


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.55 - 1.68 (m, 1H) 1.80 (br s, 3H) 2.04 (br d, J=7.43 Hz, 1H) 2.15 (br s, 1H) 3.49 (br s, 3H) 3.62 (br s, 3H) 3.75 (br s, 2H) 3.89 (s, 3H) 3.97 (br s, 1H) 4.39 (br s, 1H) 4.62 (br d, J=12.91 Hz, 1H) 4.66 - 4.73 (m, 1H) 7.44 (br t, J=9.19 Hz, 4H) 7.56 (br d, J=8.22 Hz, 2H) 7.62 (br d, J=7.83 Hz, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.42 (s, 1H);

MS (ESI, m/z): 525.3 [M+H]⁺

Ejemplo 139. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

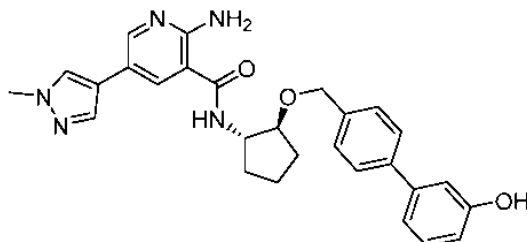
Usando ácido (3-amino-2-metilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 497.2 [M+H]⁺

Ejemplo 140. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

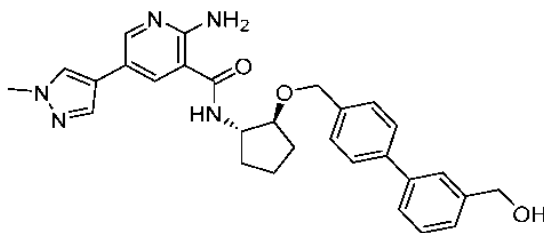
Usando ácido (3-hidroxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.61 (br d, J=7.43 Hz, 1 H) 1.72 - 1.86 (m, 3 H) 1.95 - 2.08 (m, 1 H) 2.09 - 2.20 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.97 (br s, 1 H) 4.40 (br d, J=18.00 Hz, 1 H) 4.56 - 4.71 (m, 2 H) 6.70 - 6.75 (m, 1 H) 6.90 (br s, 1 H) 6.95 (br d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 2 H) 7.42 - 7.50 (m, 2 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 7.88 - 7.93 (m, 1 H) 8.16 (br d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.36 (br d, J=2.35 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 484.2 [M+H]⁺

Ejemplo 141. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

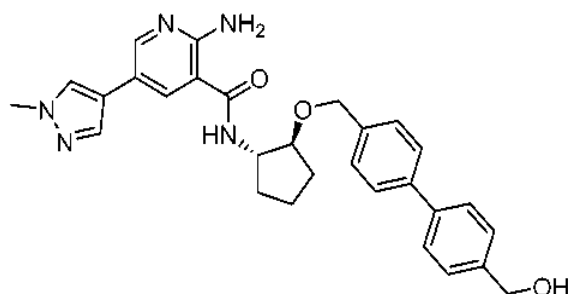
Usando ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 498.2 [M+H]⁺

Ejemplo 142. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

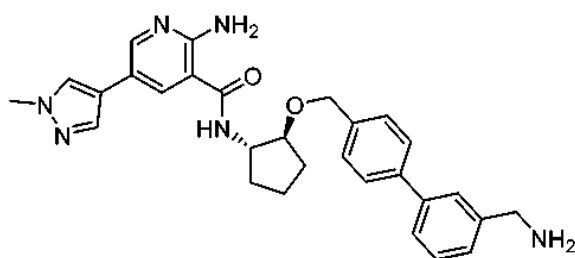
Usando ácido ((4-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 498.2 [M+H]⁺

Ejemplo 143. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(aminometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

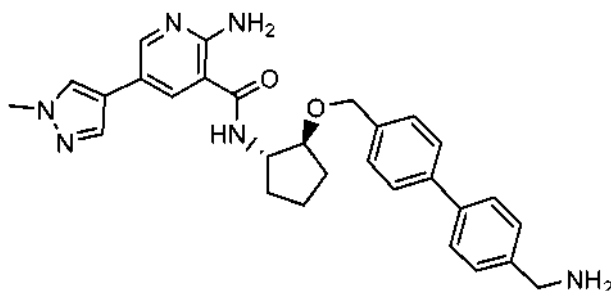
Usando ácido (3-(aminometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.54 - 1.67 (m, 1 H) 1.71 - 1.90 (m, 3 H) 2.03 (br dd, J=12.33, 7.04 Hz, 1 H) 2.11 - 2.21 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 4.35 - 4.47 (m, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 7.40 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.49 (br t, J=7.63 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.59 - 7.62 (m, 2 H) 7.61 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.21 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.29 (br s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 497.3 [M+H]⁺

Ejemplo 144. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(aminometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

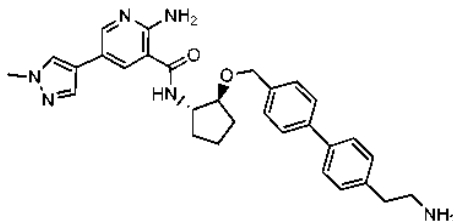
Usando ácido (4-(aminometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.64 (br dd, J=14.09, 7.04 Hz, 1 H) 1.72 - 1.90 (m, 3 H) 2.03 (br dd, J=13.21, 6.16 Hz, 1 H) 2.14 - 2.23 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.01 (br d, J=7.04 Hz, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 4.40 - 4.45 (m, 1 H) 4.63 - 4.70 (m, 2 H) 7.43 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.21 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.49 (br s, 1 H); MS (ESI, m/z): 497.3 [M+H]⁺

Ejemplo 145. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-aminoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

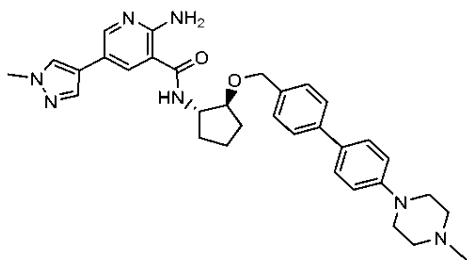
Usando ácido (4-(2-aminoetil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 511.3 [M+H]⁺

Ejemplo 146. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil) nicotinamida

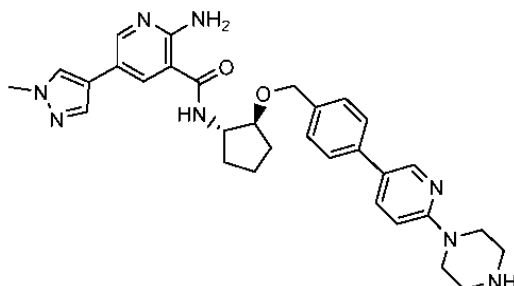
Usando ácido (4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 566.3 [M+H]⁺

Ejemplo 147. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

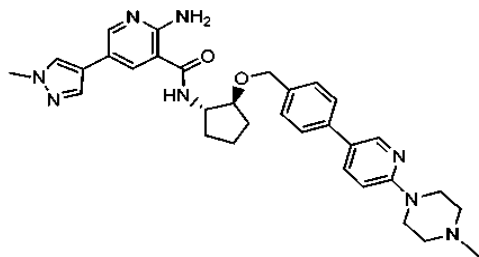
Usando ácido (6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.64 (br d, J=7.83 Hz, 1 H) 1.81 (br d, J=7.83 Hz, 3 H) 2.04 (br s, 1 H) 2.18 (br s, 1 H) 3.32 - 3.40 (m, 4 H) 3.84 (br s, 4 H) 3.90 (s, 3 H) 3.98 (br s, 1 H) 4.40 (br s, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 6.98 - 7.02 (m, 1 H) 7.41 (br d, J=7.04 Hz, 2 H) 7.50 (br d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.83 - 7.89 (m, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 553.3 [M+H]⁺

Ejemplo 148. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

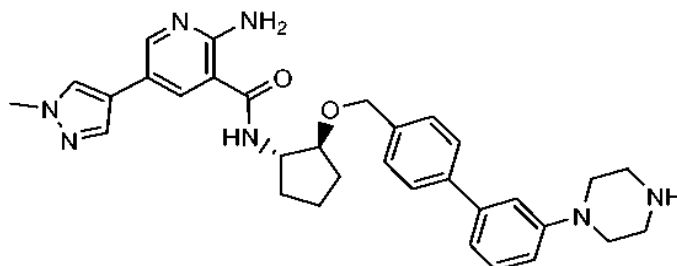
Usando ácido (6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58 - 1.66 (m, 1 H) 1.73 - 1.87 (m, 3 H) 2.04 (dq, J=13.72, 6.77 Hz, 1 H) 2.16 (dt, J=13.35, 6.53 Hz, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 3.96 - 4.01 (m, 1 H) 4.37 - 4.45 (m, 1 H) 4.60 - 4.69 (m, 2 H) 6.99 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.85 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.20 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 567.3 [M+H]⁺

Ejemplo 149. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-(piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

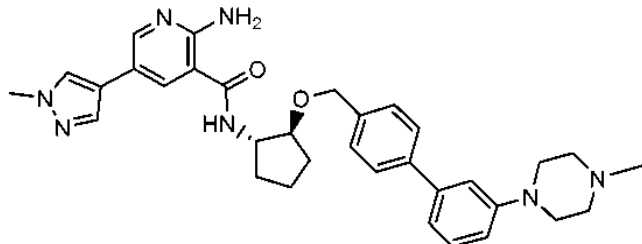
Usando ácido 3-(piperazin-1-il)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (br d, J=5.87 Hz, 2 H) 1.81 (br d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.17 (br s, 1 H) 3.40 (br dd, J=19.95, 5.87 Hz, 8 H) 3.88 (s, 3 H) 4.00 (br s, 1 H) 4.40 (br s, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 6.99 (br d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.10 (br d, J=6.65 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.32 (t, J=7.60 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 552.3 [M+H]⁺

Ejemplo 150. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil) nicotinamida

Usando ácido (3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

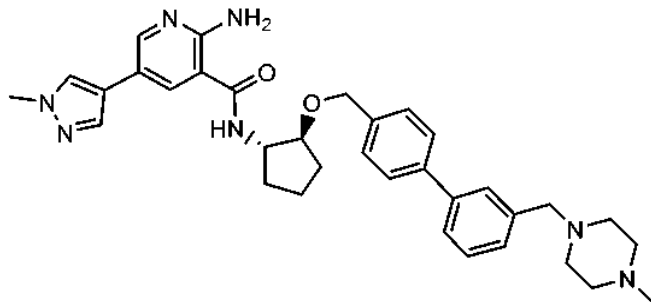


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.66 (s, 1 H) 1.73 - 1.88 (m, 3 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.17 (br dd, J=13.50, 5.87 Hz, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 3.06 (br s, 2 H) 3.60 (br s, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 4.41 (br d, J=4.70 Hz, 1 H) 4.61 - 4.70 (m, 2 H) 6.99 (br d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.10 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.32 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.19 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.35 - 8.41 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 566.3 [M+H]⁺

Ejemplo 151. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido (3'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

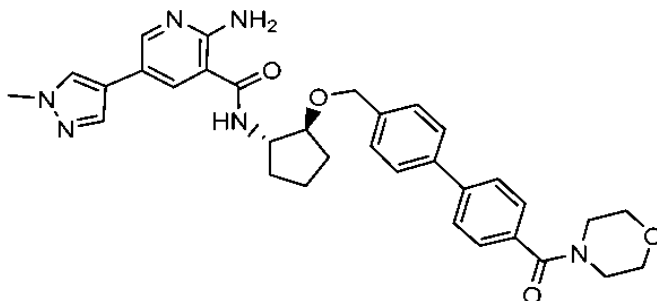


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.65 (br dd, J=13.30, 6.26 Hz, 1 H) 1.76 - 1.90 (m, 3 H) 1.99 - 2.10 (m, 1 H) 2.18 (br dd, J=14.09, 6.65 Hz, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 3.78 (s, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.02 (br s, 1 H) 4.43 (br dd, J=10.96, 7.83 Hz, 1 H) 4.68 (s, 2 H) 7.34 (br d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 3 H) 7.51 (br d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 3 H) 7.86 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.21 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=1.96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 579.3 [M+H]⁺

Ejemplo 152. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morfolina-4-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil) nicotinamida

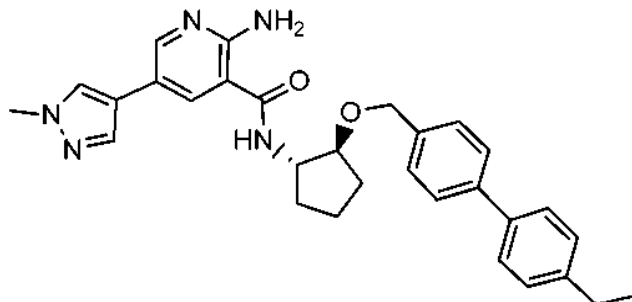
Usando ácido (4-(morfolina-4-carbonil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 581.3 [M+H]⁺

Ejemplo 153. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)-metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) nicotinamida

Usando ácido (4-etilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

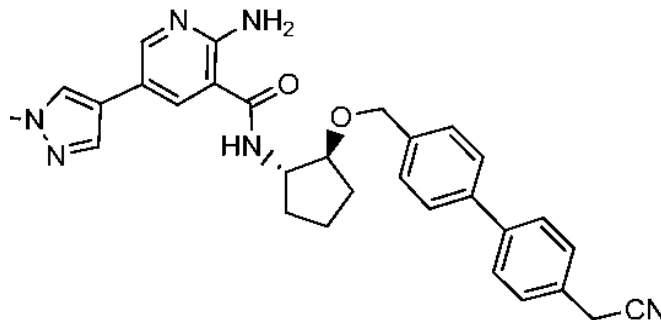


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.73 - 1.86 (m, 3 H) 2.01 - 2.08 (m, 1 H) 2.16 (br dd, J=13.21, 5.58 Hz, 1 H) 2.66 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.93 - 3.99 (m, 1 H) 4.38 - 4.42 (m, 1 H) 4.61 (d, J=12.91 Hz, 1 H) 4.65-4.71 (m, 1 H) 7.21 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.41 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.50 (d,

$J=8.22$ Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.16 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.42 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 496.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 154. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(cianometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

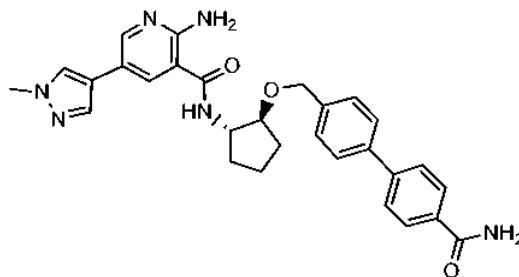
Usando ácido (4-(cianometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 507.2 $[M+H]^+$

Ejemplo 155. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-carbamoilfenil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

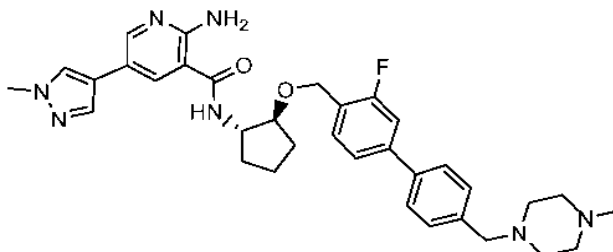
Usando ácido (4-carbamoilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62 (s, 1 H) 1.70 - 1.88 (m, 3 H) 2.05 (s, 1 H) 2.16 (td, $J=13.06$, 7.92 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.98 (br d, $J=6.46$ Hz, 1 H) 4.40 (br d, $J=4.70$ Hz, 1 H) 4.63 (d, $J=12.33$ Hz, 1 H) 4.70 (d, $J=12.91$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.61 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.89 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.17 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.38 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 511.2 $[M+H]^+$

Ejemplo 156. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluoro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

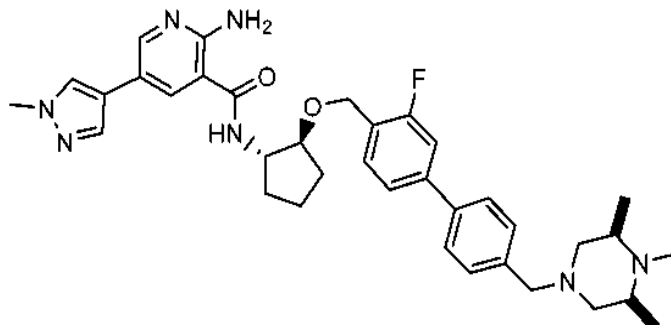
Usando (1S,2S)-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-(4-metilpiperazino)metilfenil-borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (br dd, $J=13.30$, 7.04 Hz, 1 H) 1.74 - 1.92 (m, 3 H) 2.04 (br dd, $J=12.72$, 6.06 Hz, 1 H) 2.17 (br dd, $J=13.50$, 6.46 Hz, 1 H) 2.91 (s, 3 H) 3.25 (br s, 4 H) 3.47 (br s, 4 H) 3.90 (s, 3 H) 3.96 - 4.08 (m, 1 H) 4.12 (s, 2 H) 4.34 - 4.45 (m, 1 H) 4.64 - 4.78 (m, 2 H) 5.47 (s, 1 H) 7.32 (br d, $J=11.35$ Hz, 1 H) 7.40 (br d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.57 (m, 3 H) 7.62 (br d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 598.4 $[M+H]^+$

Ejemplo 157. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluoro-4'-((cis-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

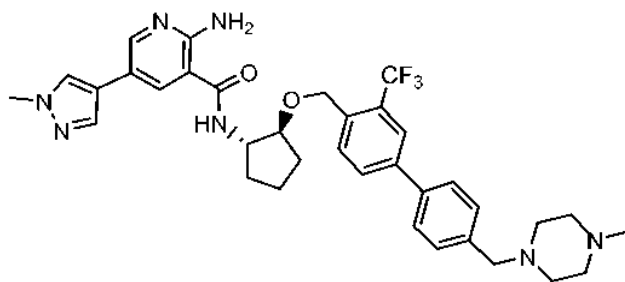
Usando (1S,2S)-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-((cis-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 626.4 [M+H]⁺

Ejemplo 158. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-bromo-2-(trifluorometil)bencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-(4-metilpiperazino)metilfenilborónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

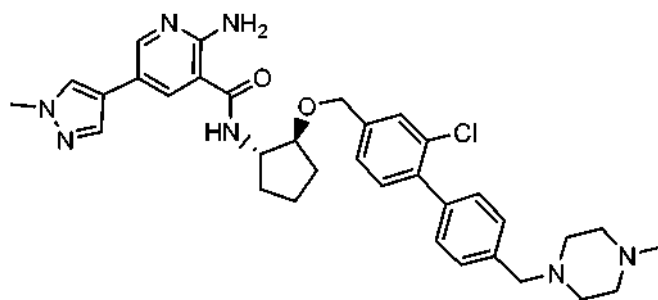


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.69 (dt, J=13.89, 6.75 Hz, 1 H) 1.77 - 1.93 (m, 3 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 2.13 - 2.30 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 3.75 (s, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 4.00-4.08 (m, 1 H) 4.45 (br dd, J=11.54, 7.24 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.62 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.81 - 7.84 (m, 2 H) 7.86 (d, J=5.09 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H) 8.23 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 648.3[M+H]⁺

Ejemplo 159. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2-cloro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-bromo-3-clorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-(4-metilpiperazino)metilfenilborónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

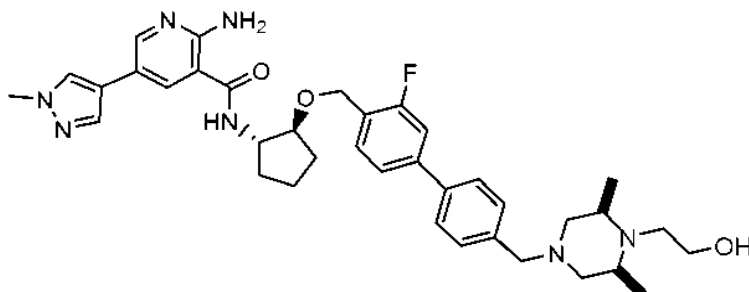


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.65 (br dd, J=13.50, 7.04 Hz, 1 H) 1.74 - 1.89 (m, 3 H) 1.97 - 2.11 (m, 1 H) 2.15 - 2.22 (m, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 3.72 (s, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 3.98 (dt, J=6.46, 4.11 Hz, 1 H) 4.42 (td, J=7.34, 4.11 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=2.35 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.40 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.47 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.22 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 614.3[M+H]⁺

Ejemplo 160. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluoro-4'-((cis-4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

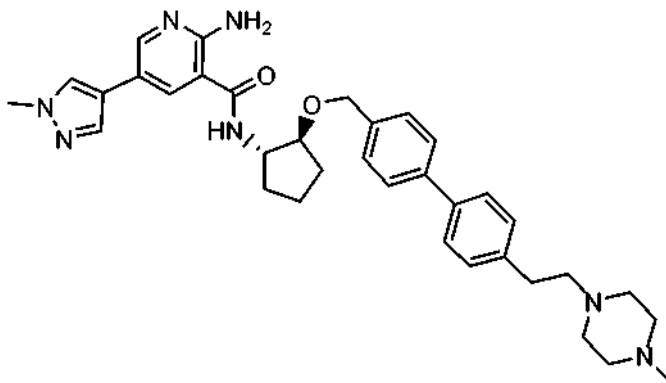
Usando (1S,2S)-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-((cis-4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



MS (ESI, m/z): 656.4 [M+H]⁺

Ejemplo 161. 2-amino-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

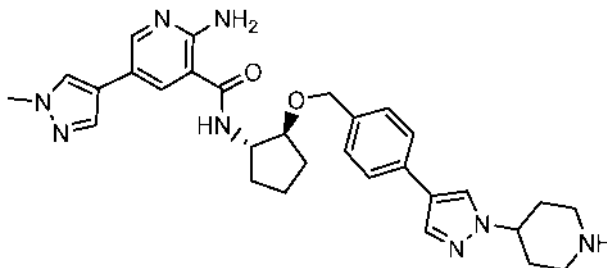
Usando ácido 4-(2-(4-metilpiperazino)etil)fenilborónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.63 (br dd, J=13.79, 6.75 Hz, 1 H) 1.74 - 1.87 (m, 3 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 2.11 - 2.23 (m, 1 H) 2.79 - 2.96 (m, 2 H) 3.02 (br s, 2 H) 3.24 (s, 2 H) 3.41 (br s, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 3.97 - 4.03 (m, 1 H) 4.41 (br s, 1 H) 4.61 - 4.71 (m, 2 H) 7.31 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.50 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.51 - 7.57 (m, 2 H) 7.84 (br d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.16 - 8.21 (m, 1 H) 8.50 (br d, J=4.70 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 594.4 [M+H]⁺

Ejemplo 162. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

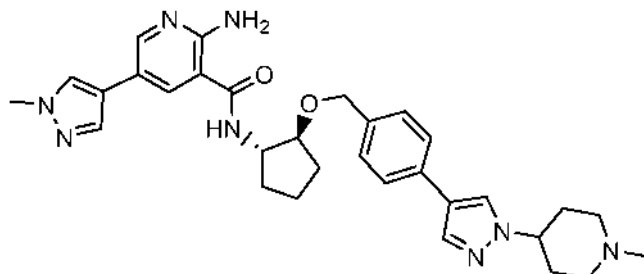
Usando terc-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134 y seguido de desprotección con TFA..



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (br s, 1 H) 1.80 (br d, J=6.65 Hz, 3 H) 2.03 (br s, 1 H) 2.15 (br s, 1 H) 2.28 (br d, J=13.69 Hz, 4 H) 3.14 - 3.25 (m, 2 H) 3.56 (br d, J=11.35 Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.97 (br s, 1 H) 4.39 (br s, 1 H) 4.53 (br s, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 7.32 (br d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.47 (br d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (br s, 2 H) 8.20 (br s, 1 H) 8.48 (s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 541.3 [M+H]⁺

Ejemplo 163. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

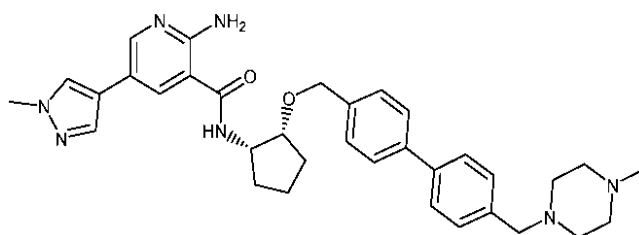
Usando (1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-piperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.



^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.57 - 1.66 (m, 1 H) 1.72 - 1.87 (m, 3 H) 2.03 (br dd, $J=12.62$, 6.75 Hz, 1 H) 2.17 (br s, 1 H) 2.24 - 2.42 (m, 4 H) 2.94 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.48 (br s, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.98 (br d, $J=6.46$ Hz, 1 H) 4.36 - 4.45 (m, 1 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 4.57 - 4.64 (m, 2 H) 7.33 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.47 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.79 (br s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.97 (d, $J=5.87$ Hz, 2 H) 8.20 (br d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 555.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 164. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2R)-2-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

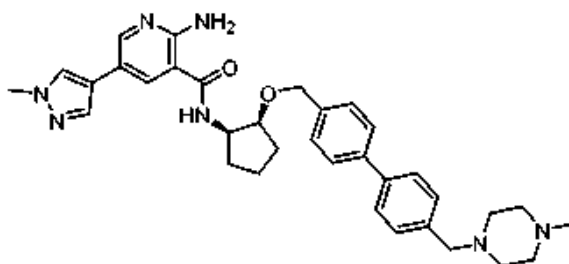
Usando (1S,2R)-2-((4-bromobencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 67.



^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.82 - 1.97 (m, 4 H) 2.00 - 2.07 (m, 1 H) 2.83 - 2.90 (m, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.80 - 3.87 (m, 2 H) 4.11 - 4.18 (m, 1 H) 4.36-4.43 (m, 1 H) 4.45 (d, $J=11.74$ Hz, 1 H) 4.67 (d, $J=11.74$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.40 - 7.44 (m, 2 H) 7.46 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.49 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.12 - 8.19 (m, 1 H) 8.44 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 580.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 165. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1R,2S)-2-((4-bromobencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

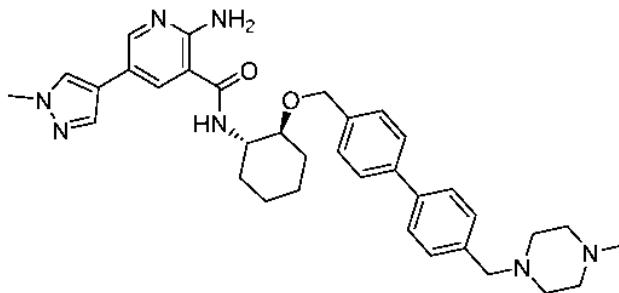


^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60 - 1.70 (m, 1 H) 1.81 - 1.98 (m, 4 H) 2.00 - 2.09 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.80 - 3.85 (m, 2 H) 4.15 (d, $J=4.70$ Hz, 1 H) 4.36 - 4.42 (m, 1 H) 4.45 (d, $J=11.74$ Hz, 1 H) 4.67 (d, $J=12.33$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.42 (d, $J=7.04$ Hz, 2 H) 7.46 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.48 - 7.50 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.15 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.44 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 580.3 [M+H]⁺

Ejemplo 166. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclohexil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((4-bromobencil)oxi)ciclohexan-1-amina y ácido 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilborónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

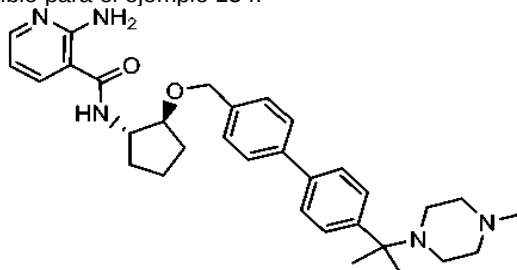


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.43 (br s, 4 H) 1.97 - 2.07 (m, 2 H) 2.18 (br s, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.58 (s, 2 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.61 (s, 2 H) 7.41 (dd, J=14.09, 8.22 Hz, 4 H) 7.55 - 7.62 (m, 4 H) 7.78 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.03 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.23 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594.4 [M+H]⁺

Ejemplo 167. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido 2-aminonicotínico y ácido 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)fenilborónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

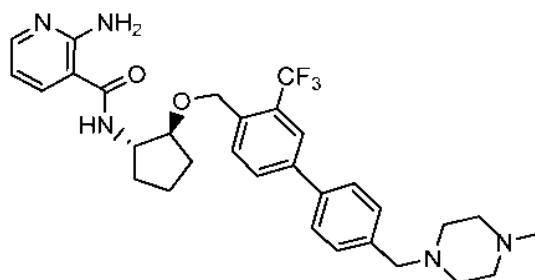


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.47 (s, 6 H) 1.55 - 1.70 (m, 1 H) 1.82 (br d, J=7.04 Hz, 3 H) 2.03 (br s, 1 H) 2.12 - 2.25 (m, 1 H) 2.86 (s, 3 H) 4.00 (br s, 1 H) 4.40 (br s, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 6.90 - 6.99 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 7.59 (br dd, J=10.96, 7.83 Hz, 6 H) 8.01 (d, J=5.09 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=7.83 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺

Ejemplo 168. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido 2-aminonicotínico, (1S,2S)-2-((4-bromo-2-(trifluorometil)bencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-(4-metilpiperazino)metilfenilborónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

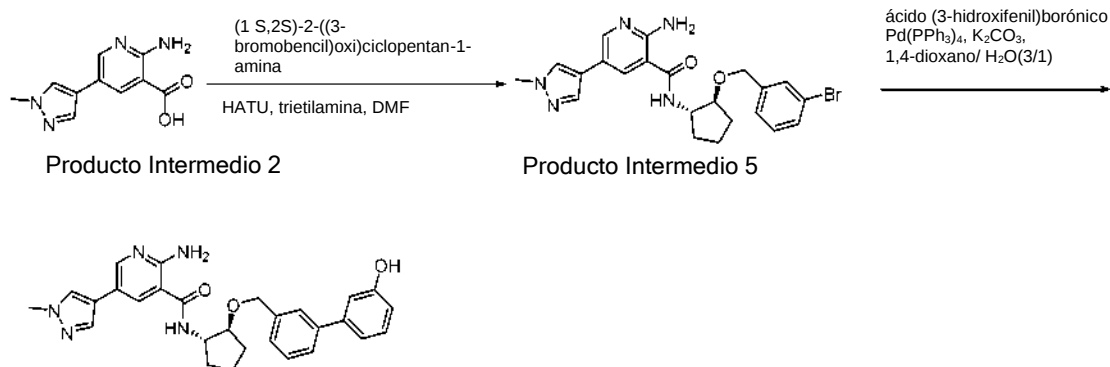


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.66 (dt, J=13.60, 6.70 Hz, 1 H) 1.78 - 1.93 (m, 3 H) 1.97 - 2.12 (m, 1 H) 2.13 - 2.26 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 3.77 (s, 2 H) 4.00 - 4.05 (m, 1 H) 4.43 (br dd, J=10.76, 7.63 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=7.43, 6.26 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.77 - 7.93 (m, 3 H) 8.02 (br dd, J=6.26, 1.57 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=7.43, 1.57 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 568.3[M+H]⁺

Ejemplo 169. amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 169:



Producto Intermedio 5. A una mezcla de producto intermedio 2 (350 mg, 1.60 mmol) y trietilamina (0.34 ml, 2.41 mmol) en 4 ml de DMF se añadió HATU (732 mg, 1.92 mmol) seguido por (1S,2S)-2-((3-bromobenzil)oxi)ciclopentan-1-amina (475 mg, 1.76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 680 mg de sólido blancuzco.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.72 - 1.88 (m, 3 H) 1.96 - 2.08 (m, 1 H) 2.16 (td, J=13.35, 7.92 Hz, 1 H) 3.86 - 4.00 (m, 3 H) 4.39 (td, J=7.48, 4.40 Hz, 1 H) 4.60 (q, J=12.72 Hz, 2 H) 7.20 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.23 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 470.1/472.1 [M+H]⁺

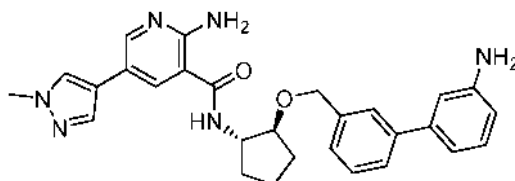
Ejemplo 169. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida A una mezcla de producto intermedio 5 (33 mg, 0.07 mmol) y ácido (3-hidroxifenil)borónico (11 mg, 0.08 mmol) en 0.4 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K₂CO₃ (29 mg, 0.21 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0.003 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió con 0.5 ml de CH₂Cl₂ / TFA (10/1) y la mezcla se agitó por 2 hrs. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 27 mg del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (br dd, J=12.62, 6.75 Hz, 1 H) 1.81 (br d, J=4.70 Hz, 3 H) 2.03 (br d, J=11.74 Hz, 1 H) 2.16 (br s, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.94 - 4.01 (m, 1 H) 4.43 (br s, 1 H) 4.64 - 4.74 (m, 2 H) 7.13 (br d, J=6.46 Hz, 2 H) 7.34 - 7.43 (m, 3 H) 7.47 (br d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.58 - 7.62 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.17 (br d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.36 (br d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 484.2 [M+H]⁺

Ejemplo 170. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

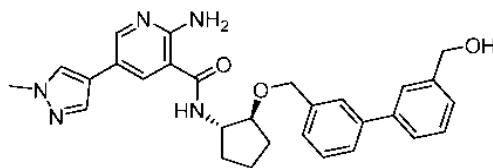
Usando ácido (3-aminofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 169.



MS (ESI, m/z): 483.2 [M+H]⁺

Ejemplo 171. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

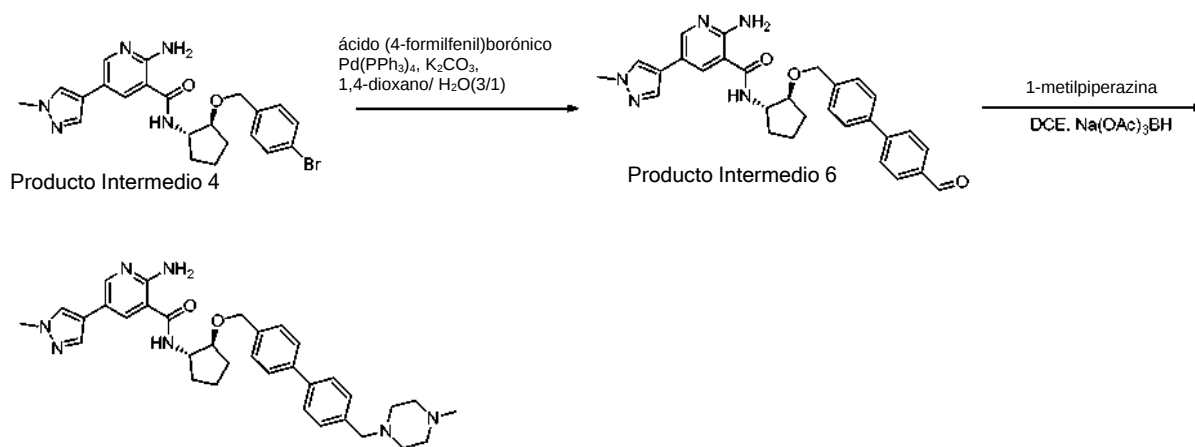
Usando ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 169.



MS (ESI, m/z): 70.2 [M+H]⁺

Ejemplo 172. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 172:



Producto Intermedio 6. A una mezcla de producto intermedio 4 (33 mg, 0.07 mmol) y ácido (4-formilfenil)borónico (12 mg, 0.08 mmol) en 0.4 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K₂CO₃ (29 mg, 0.21 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0.003 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre anhidro MgSO₄. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 30 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.52 - 1.62 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 3 H) 1.85 - 1.93 (m, 1 H) 1.97 - 2.06 (m, 1 H) 2.27 (br dd, J=13.30, 5.48 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.97 - 4.03 (m, 1 H) 4.36 - 4.46 (m, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 6.90 (br s, 1 H) 7.12 (br s, 1 H) 7.16 - 7.19 (m, 1 H) 7.43 - 7.48 (m, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.90 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 10.02 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 496.2 [M+H]⁺

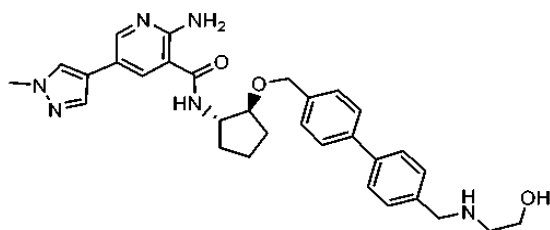
Ejemplo 172. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Al producto intermedio 6 (30 mg, 0.06 mmol) en 0.4 ml de dicloroetano se añadió 1-metilpiperazina (12 mg, 0.12 mmol) seguido por NaBH(OAc)₃ (26 mg, 0.18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 hr y luego se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 27 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.52 - 1.67 (m, 1 H) 1.69 - 1.86 (m, 3 H) 2.01 (br dd, J=12.52, 5.87 Hz, 1 H) 2.08 - 2.21 (m, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.51 (br s, 8 H) 3.54 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.91 - 3.99 (m, 1 H) 4.40 (br d, J=4.70 Hz, 1 H) 4.64 (br d, J=3.13 Hz, 2 H) 7.34 (br d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.39 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.47 (br d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.50 (br d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 580.3 [M+H]⁺

Ejemplo 173. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((2-hidroxi)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando 2-aminoetan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



5

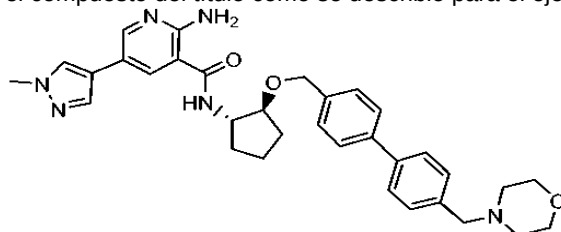
¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.74 - 1.88 (m, 3 H) 1.99 - 2.11 (m, 1 H) 2.18 (td, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 3.11 - 3.12 (m, 1 H) 3.11 - 3.16 (m, 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.93 (br d, J=5.87 Hz, 1 H) 3.97 - 4.05 (m, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 4.39-4.48 (m, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 7.44 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.53 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.66 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.49 (br s, 1 H); MS (ESI, m/z): 541.3 [M+H]⁺

15

Ejemplo 174. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil) nicotinamida

Usando morfolina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

20



25

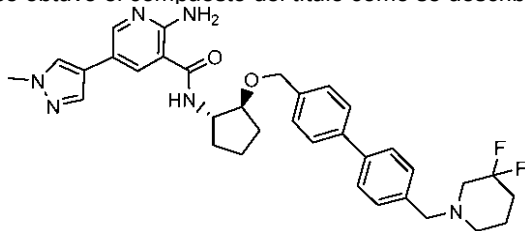
¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.57 - 1.69 (m, 1 H) 1.74 - 1.90 (m, 3 H) 2.04 (s, 1 H) 2.14 - 2.23 (m, 1 H) 2.19 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 3.31 - 3.46 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.99-4.03 (m, 1 H) 4.39 (s, 2 H) 4.42 (br d, J=5.28 Hz, 1 H) 4.67 (d, J=3.52 Hz, 2 H) 7.45 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.21 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.49 (br s, 1 H); MS (ESI, m/z): 567.3 [M+H]⁺

30

Ejemplo 175. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando 3,3-difluoropiperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

40



45

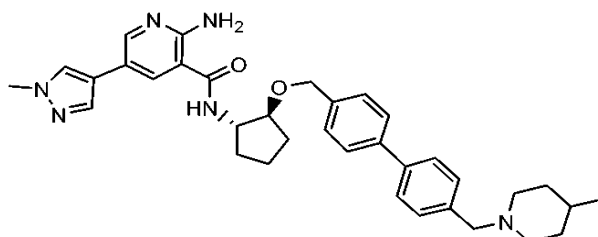
MS (ESI, m/z): 601.3 [M+H]⁺

50

Ejemplo 176. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando 4-metilpiperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

55



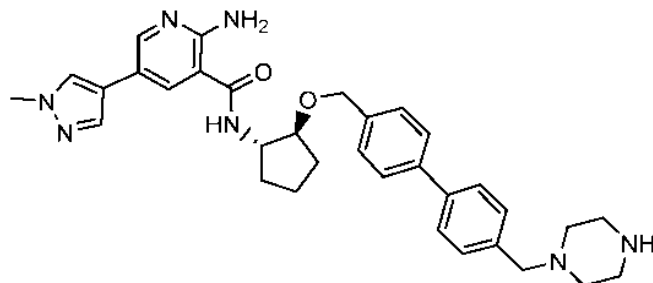
60

65

MS (ESI, m/z): 579.3 [M+H]⁺

Ejemplo 177. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(piperazin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil) nicotinamida

Usando piperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

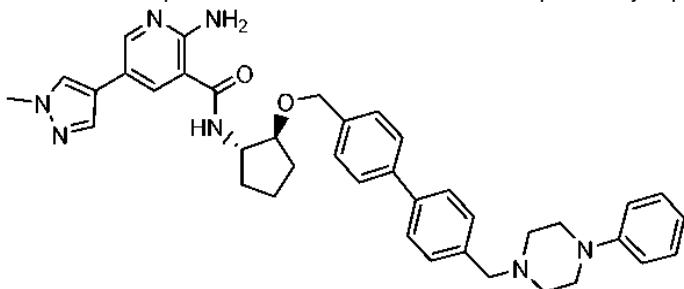


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.63 (br dd, J=13.50, 7.04 Hz, 1 H) 1.73 - 1.88 (m, 3 H) 2.00 - 2.08 (m, 1 H) 2.13 - 2.22 (m, 1 H) 2.96 (br s, 4 H) 3.32 (br d, J=9.98 Hz, 4 H) 3.50 (s, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.00 (br s, 1 H) 4.38 - 4.44 (m, 1 H) 4.66 (d, J=2.93 Hz, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 4 H) 7.52 - 7.60 (m, 4 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.19 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 566.3 [M+H]⁺

Ejemplo 178. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-fenilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando 1-fenilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

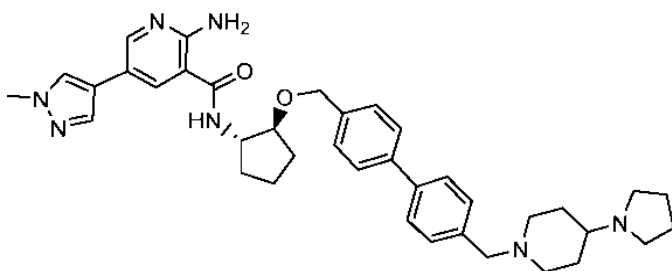


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.61 - 1.69 (m, 1 H) 1.76 - 1.87 (m, 3 H) 2.00 - 2.07 (m, 1 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.98 - 4.04 (m, 1 H) 4.39 - 4.44 (m, 1 H) 4.45 (s, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 6.92 (t, J=7.34 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.27 (t, J=7.92 Hz, 2 H) 7.45 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.60 (dd, J=9.68, 8.51 Hz, 4 H) 7.72 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.21 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 642.4 [M+H]⁺

Ejemplo 179. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando 4-(pirrolidin-1-il)piperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

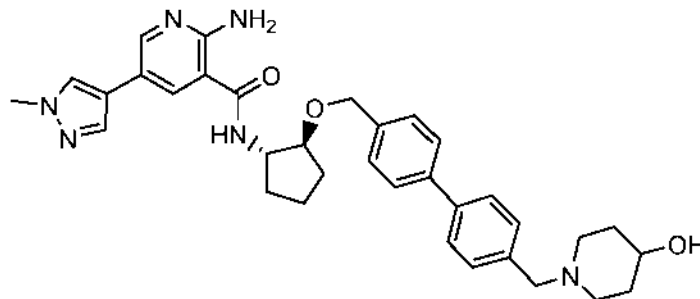


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.60 - 1.69 (m, 1 H) 1.74 - 1.88 (m, 3 H) 1.96 - 2.23 (m, 8 H) 2.43 (br d, J=13.50 Hz, 2 H) 3.06 - 3.21 (m, 4 H) 3.44 (br s, 2 H) 3.66 (br d, J=12.91 Hz, 4 H) 3.90 (s, 3 H) 3.99 - 4.03 (m, 1 H) 4.37 (s, 2 H) 4.39 - 4.45 (m, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 7.41 - 7.48 (m, 2 H) 7.51 - 7.57 (m, 2 H) 7.58 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.68 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.20 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 634.4 [M+H]⁺

Ejemplo 180. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando piperidin-4-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

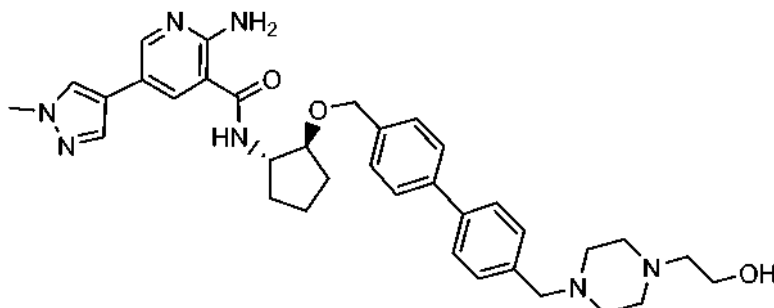


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8 ppm 1.59 - 1.68 (m, 1 H) 1.74 - 1.87 (m, 3 H) 1.92 (br s, 1 H) 2.03 (dt, J=13.35, 6.53 Hz, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 3.07 (br s, 1 H) 3.51 (br d, J=10.56 Hz, 1 H) 3.82 (br s, 1 H) 3.89 - 3.92 (m, 3 H) 3.98 - 4.03 (m, 1 H) 4.08 (br s, 1 H) 4.34 (br s, 2 H) 4.39 - 4.45 (m, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 7.45 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.54 (br s, 2 H) 7.57 - 7.61 (m, 2 H) 7.59 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.69 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.52 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 581.3 [M+H]⁺

Ejemplo 181. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

Usando 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

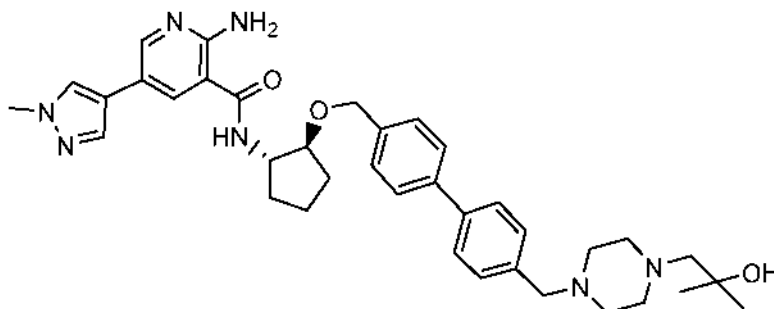


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.64 (br dd, J=13.50, 7.04 Hz, 1 H) 1.76 - 1.86 (m, 3 H) 2.00 - 2.08 (m, 1 H) 2.14 - 2.22 (m, 1 H) 3.19 (br s, 2 H) 3.82 - 3.85 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.98 - 4.02 (m, 1 H) 4.39 - 4.44 (m, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 7.40 - 7.47 (m, 4 H) 7.53 - 7.61 (m, 4 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.20 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 610.3 [M+H]⁺

Ejemplo 182. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

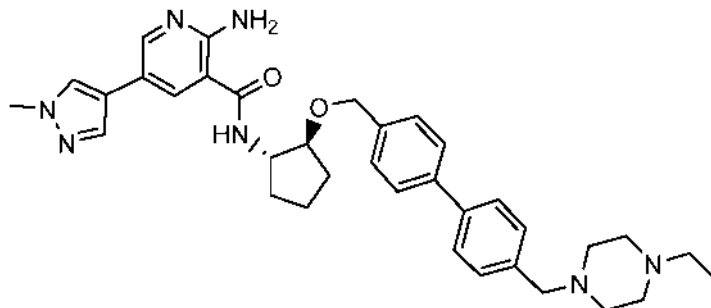
Usando 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-2-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



MS (ESI, m/z): 638.4 [M+H]⁺

Ejemplo 183. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

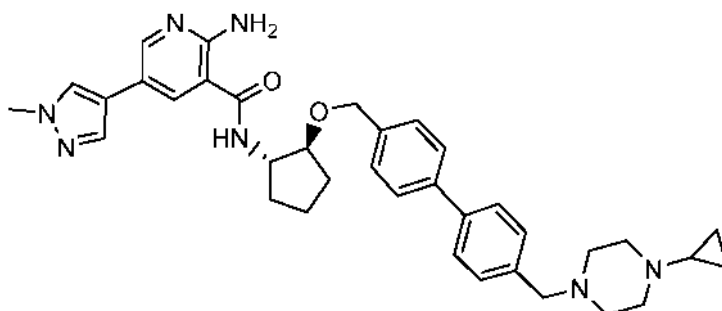
Usando 1-etilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.32 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.59 - 1.68 (m, 1 H) 1.74-1.88 (m, 3 H) 2.04 (dq, J=13.50, 6.85 Hz, 1 H) 2.13 - 2.21 (m, 1 H) 3.18 (br d, J=7.63 Hz, 2 H) 3.78 - 3.87 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.98 - 4.02 (m, 1 H) 4.38 - 4.44 (m, 1 H) 4.66 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 7.38 - 7.46 (m, 4 H) 7.51 - 7.60 (m, 4 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.19 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.35 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 594.4 [M+H]⁺

Ejemplo 184. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

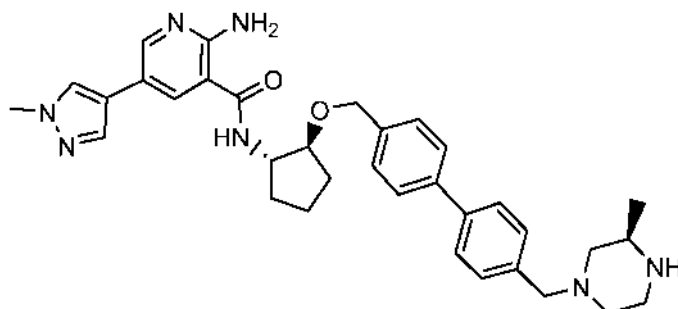
Usando 1-ciclopropilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



MS (ESI, m/z): 606.4 [M+H]⁺

Ejemplo 185. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

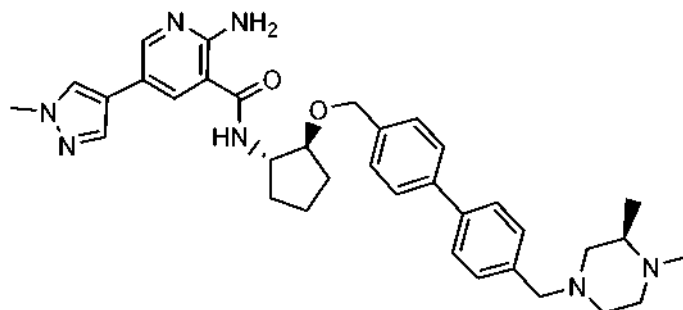
Usando terc-butil(R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172 y seguido de desprotección con TFA.



MS (ESI, m/z): 580.3 [M+H]⁺

Ejemplo 186. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3,4-1metilpiperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

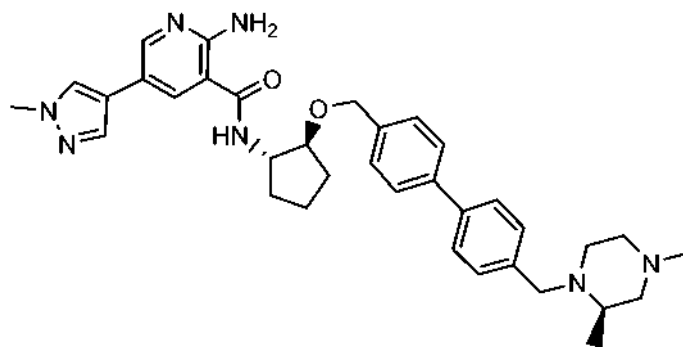
Usando (R)-1,2-dimetilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



MS (ESI, m/z): 594.4 [M+H]⁺

Ejemplo 187. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

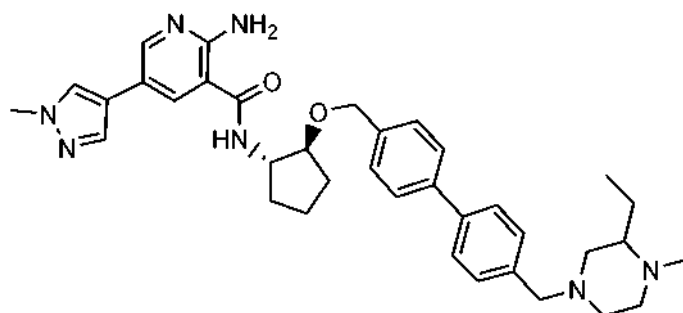
Usando (R)-1,3-dimetilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.34 (br d, J=5.09 Hz, 3 H) 1.63 (br dd, J=15.06, 6.46 Hz, 1 H) 1.81 (br d, J=7.43 Hz, 3 H) 2.03 (br d, J=6.26 Hz, 1 H) 2.18 (s, 1 H) 2.55 (br s, 1 H) 2.82 (s, 3 H) 2.92 (br s, 1 H) 3.02 (br d, J=12.52 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.00 (br s, 1 H) 4.30 (br d, J=11.35 Hz, 1 H) 4.42 (br s, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 7.41 (br d, J=7.43 Hz, 4 H) 7.54 (br dd, J=7.63, 3.33 Hz, 4 H) 7.84 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 594.4 [M+H]⁺

Ejemplo 188. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-etil-4-metilpiperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

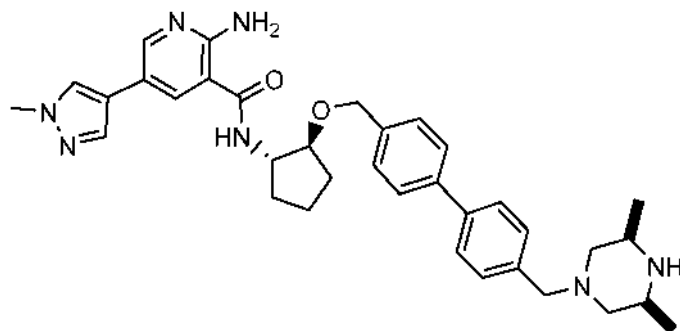
Usando 2-etil-1-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (br t, J=7.24 Hz, 3 H) 1.62 (br d, J=14.48 Hz, 3 H) 1.81 (br d, J=7.43 Hz, 3 H) 1.92 (br s, 1 H) 2.04 (br s, 1 H) 2.16 (br d, J=7.04 Hz, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 3.20 (br d, J=14.09 Hz, 1 H) 3.45 (br d, J=13.30 Hz, 1 H) 3.70 (br d, J=13.30 Hz, 1 H) 3.81 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.99 (br s, 1 H) 4.42 (br s, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 7.41 (br d, J=8.22 Hz, 4 H) 7.55 (br d, J=7.43 Hz, 4 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 608.4 [M+H]⁺

Ejemplo 189. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

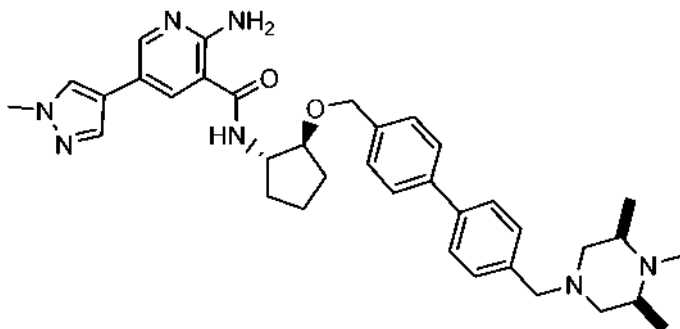
Usando terc-butil cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172 y seguido de desprotección con TFA.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27 (br d, $J=6.26$ Hz, 6 H) 1.64 (br d, $J=5.87$ Hz, 1 H) 1.81 (br d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.96 - 2.24 (m, 3 H) 3.09 (d, $J=12.91$ Hz, 2 H) 3.62 (br s, 5 H) 3.68 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.00 (br s, 1 H) 4.37 - 4.45 (m, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 7.34 - 7.46 (m, 4 H) 7.53 (br d, $J=7.43$ Hz, 4 H) 7.83 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 594.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 190. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-nicotinamida

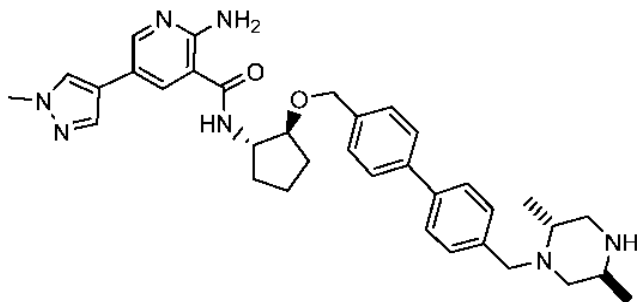
Usando cis-1,2,6-trimetilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.30 (br d, $J=6.46$ Hz, 6 H) 1.64 (br dd, $J=13.50$, 7.04 Hz, 1 H) 1.74 - 1.90 (m, 3 H) 2.00 - 2.09 (m, 1 H) 2.18 (br dd, $J=12.91$, 5.87 Hz, 1 H) 2.30 (br d, $J=12.91$ Hz, 3 H) 3.22 (br s, 3 H) 3.45 (br s, 2 H) 3.84 (br d, $J=19.37$ Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.97 - 4.03 (m, 1 H) 4.38 - 4.45 (m, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 4.69 (s, 1 H) 7.42 (br d, $J=7.63$ Hz, 4 H) 7.49 - 7.62 (m, 4 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.20 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 608.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 191. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

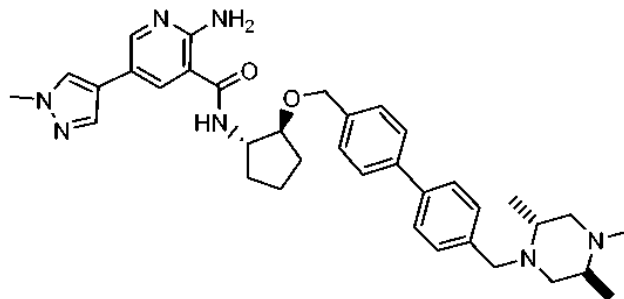
Usando trans-2,5-dimetilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



MS (ESI, m/z): 594.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 192. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

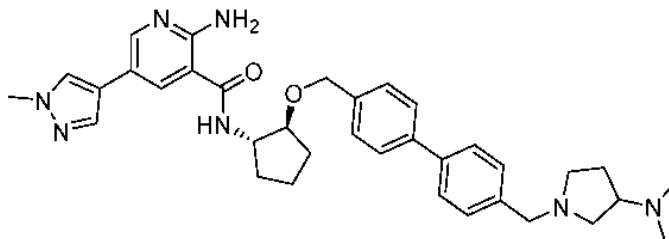
Usando trans-1,2,5-trimetilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



MS (ESI, m/z): 608.4 [M+H]⁺

Ejemplo 193. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

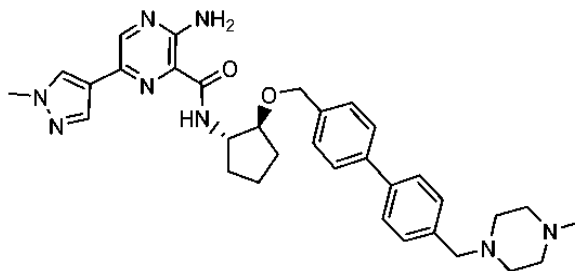
Usando N,N-Dimetil-3-pirrolidinamina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



MS (ESI, m/z): 594.4 [M+H]⁺

Ejemplo 194. 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)pirazina-2-carboxamida

Usando ácido 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

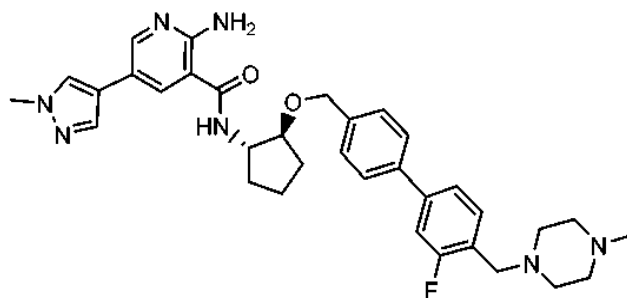


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.60 - 1.69 (m, 1 H) 1.70 - 1.78 (m, 1 H) 1.78 - 1.87 (m, 2 H) 2.03 - 2.20 (m, 3 H) 2.88 (d, J=1.76 Hz, 3 H) 3.00 (br s, 4 H) 3.34 (br d, J=11.74 Hz, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 3.91 (br d, J=11.74 Hz, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 4.33 - 4.40 (m, 1 H) 4.59 - 4.70 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.42 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.47 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.52 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 581.3 [M+H]⁺

Ejemplo 195. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-fluoro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

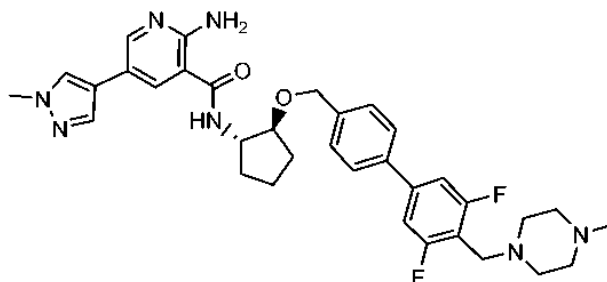
Usando ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.63 (br dd, J=13.69, 7.04 Hz, 1 H) 1.72 - 1.90 (m, 3 H) 1.96 - 2.09 (m, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 2.90 (s, 3 H) 3.05 - 3.27 (m, 4 H) 3.34 - 3.51 (m, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 3.94 - 4.01 (m, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 4.34 - 4.47 (m, 1 H) 4.60 - 4.73 (m, 2 H) 5.47 (s, 1 H) 7.35 (br d, J=11.35 Hz, 1 H) 7.42 (br d, J=7.83 Hz, 3 H) 7.50 (br t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.17 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=1.96 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 598.7 [M+H]⁺

Ejemplo 196. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-difluoro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

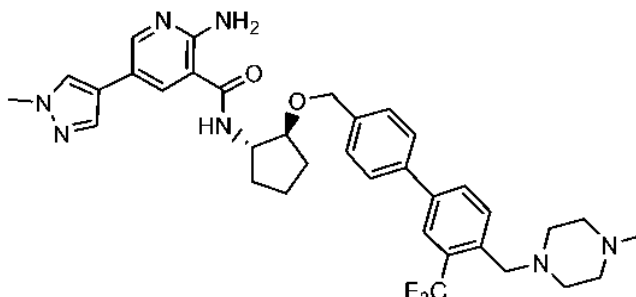
Usando ácido ((3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.63 (br dd, J=13.30, 7.04 Hz, 1 H) 1.71 - 1.91 (m, 3 H) 2.03 (br dd, J=12.91, 5.48 Hz, 1 H) 2.12 - 2.23 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 2.94 (br d, J=18.00 Hz, 3 H) 3.32 (br s, 4 H) 3.90 (s, 3 H) 3.99 (br s, 1 H) 4.40 (br d, J=3.91 Hz, 1 H) 4.62 - 4.77 (m, 2 H) 7.24 (br d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.44 (m, J=7.83 Hz, 2 H) 7.57 (m, J=7.83 Hz, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 616.8 [M+H]⁺

Ejemplo 197. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-ciclopentil)nicotinamida

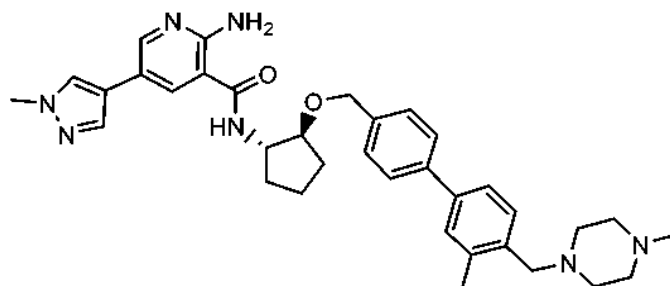
Usando ácido (4-formil-3-(trifluorometil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59 - 1.71 (m, 1 H) 1.75 - 1.89 (m, 3 H) 1.99 - 2.10 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.91 (s, 3 H) 3.47 (br d, J=1.57 Hz, 2 H) 3.81 (s, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.02 (br d, J=4.30 Hz, 1 H) 4.39 - 4.46 (m, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 7.47 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.60 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=8.22 Hz, 4 H) 7.98 (s, 1 H) 8.21 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=2.35 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 648.32 [M+H]⁺

Ejemplo 198. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-metil-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-ciclopentil)nicotinamida

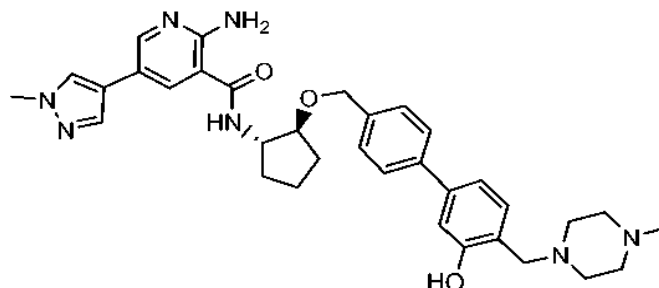
Usando ácido (4-formil-3-metilfenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (br dd, $J=13.11$, 6.85 Hz, 2 H) 1.72 - 1.90 (m, 3 H) 1.82 (br s, 1 H) 1.94 - 2.09 (m, 2 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 2.43 (s, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 3.29 - 3.31 (m, 11 H) 3.69 (s, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 3.93 - 3.96 (m, 1 H) 4.01 (br d, $J=4.70$ Hz, 1 H) 4.16 (s, 1 H) 4.37 - 4.47 (m, 1 H) 4.66 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.51 - 7.55 (m, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.85 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.19 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 8.49 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 594.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 199. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

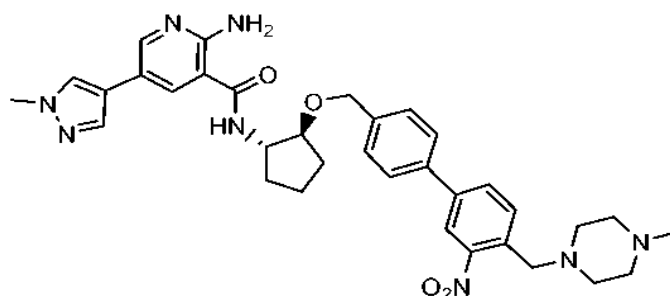
Usando ácido (4-formil-3-hidroxifenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (br dd, $J=12.72$, 6.85 Hz, 1 H) 1.74 - 1.90 (m, 3 H) 2.05 (br s, 1 H) 2.12 - 2.26 (m, 1 H) 2.82 (d, $J=3.13$ Hz, 3 H) 3.13 (br s, 5 H) 3.91 (s, 3 H) 4.01 (br d, $J=6.26$ Hz, 1 H) 4.05 (s, 1 H) 4.08 (s, 1 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 7.05 (s, 1 H) 7.28 (br d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H) 7.32 (br d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.52 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.20 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.48 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 596.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 200. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

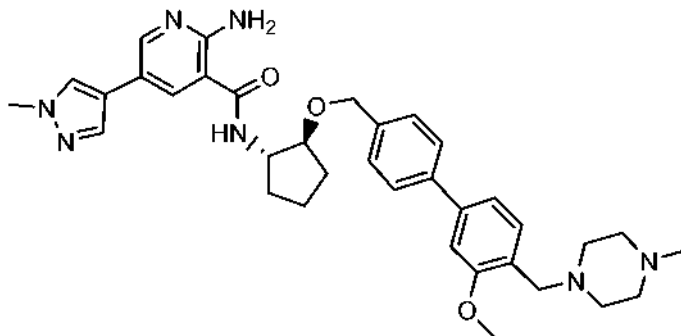
Usando ácido (4-formil-3-nitrofenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (dt, $J=13.89$, 7.14 Hz, 1 H) 1.74 - 1.91 (m, 3 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 3.35 - 3.39 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.92 - 3.95 (m, 2 H) 3.99 - 4.03 (m, 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 1 H) 4.69 (d, $J=3.13$ Hz, 2 H) 7.48 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.60 - 7.65 (m, 4 H) 7.83 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.02 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 8.21 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.48 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 625.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 201. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-metoxi-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

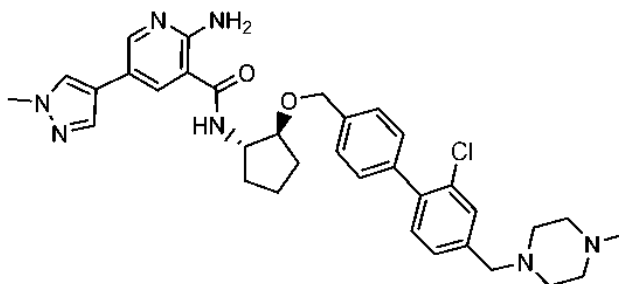
Usando ácido (4-formil-3-metoxifenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.65 (br dd, $J=13.50$, 6.46 Hz, 1 H) 1.74 - 1.91 (m, 3 H) 1.99 - 2.10 (m, 1 H) 2.19 (br d, $J=6.65$ Hz, 1 H) 2.81 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.43 (br d, $J=3.52$ Hz, 1 H) 4.68 (s, 2 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.37 - 7.47 (m, 3 H) 7.59 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.21 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 610.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 202. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-cloro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

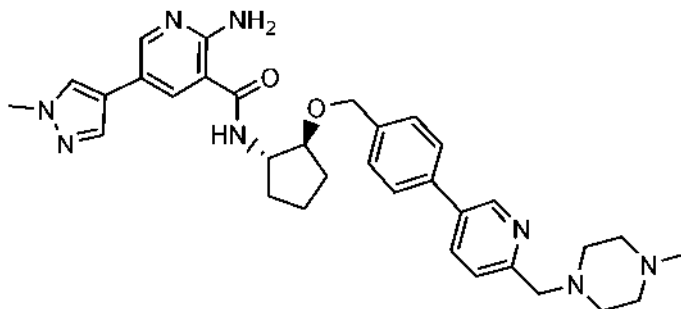
Usando ácido (2-cloro-4-formilfenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



MS (ESI, m/z): 614.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 203. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

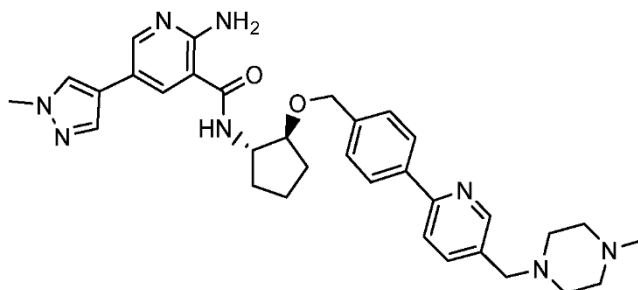
Usando ácido ((6-formilpiridin-3-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.65 (dt, $J=13.60$, 7.09 Hz, 1 H) 1.74 - 1.90 (m, 3 H) 2.05 (br dd, $J=13.11$, 6.46 Hz, 1 H) 2.13 - 2.26 (m, 1 H) 2.90 (s, 3 H) 3.91 - 3.94 (m, 3 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 4.43 (br dd, $J=11.93$, 6.85 Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.64 - 7.68 (m, 2 H) 7.72 (br dd, $J=12.33$, 8.41 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.22 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 8.82 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 581.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 204. 2-amino-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido (5-formilpiridin-2-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

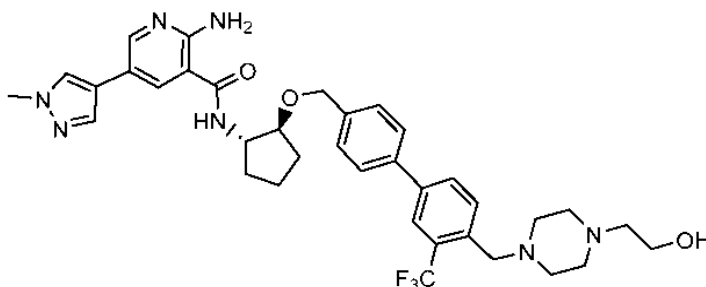


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.66 (td, J=14.09, 7.04 Hz, 1 H) 1.76 - 1.92 (m, 3 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 2.19 (br s, 1 H) 2.90 (s, 3 H) 3.64 (s, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.38 - 4.48 (m, 1 H) 7.52 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 7.90 (dd, J=8.41, 1.76 Hz, 3 H) 7.98 (s, 1 H) 8.02 (br d, J=8.61 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 581.3 [M+H]⁺

Ejemplo 205. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando ácido (4-formil-3-(trifluorometil)fenil)borónico pinacol éster y 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

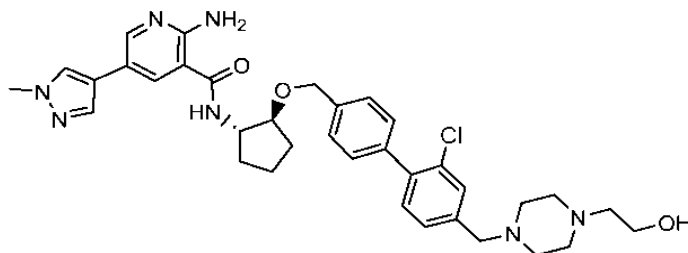


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.57 - 1.72 (m, 1 H) 1.75 - 1.90 (m, 3 H) 2.04 (dt, J=12.81, 6.70 Hz, 1 H) 2.13 - 2.26 (m, 1 H) 3.82 (s, 2 H) 3.86 - 3.90 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.97 - 4.05 (m, 1 H) 4.43 (br dd, J=11.93, 6.46 Hz, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 7.48 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 3 H) 7.99 (s, 1 H) 8.22 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=1.96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 678.3 [M+H]⁺

Ejemplo 206. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-cloro-4'-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

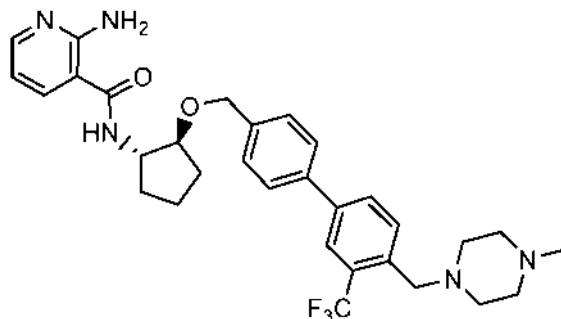
Usando ácido (2-cloro-4-formilfenil)borónico pinacol éster y 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.



MS (ESI, m/z): 644.3 [M+H]⁺

Ejemplo 207. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

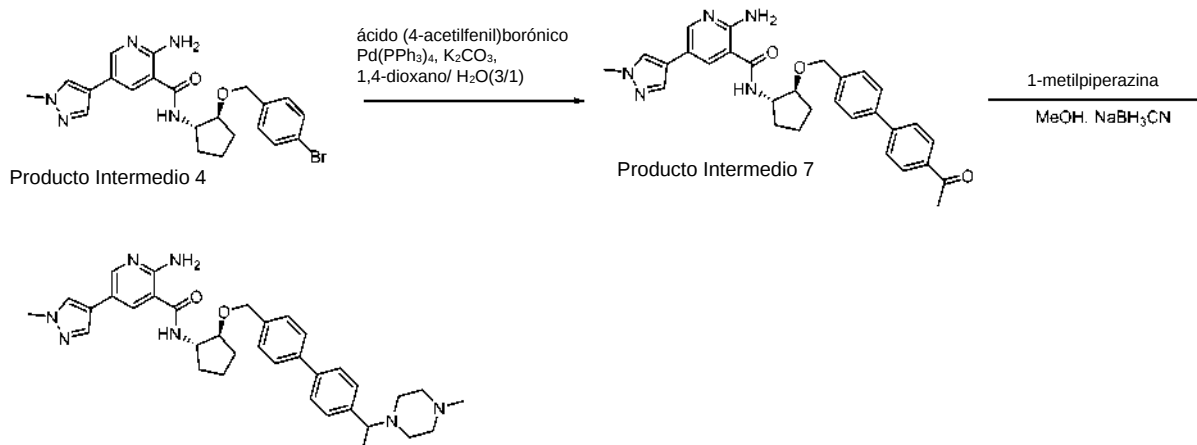
Usando ácido 2-aminonicotínico y ácido (4-formil-3-(trifluorometil)fenil)borónico pinacol éster, el compuesto del título se obtuvo como se describió para el ejemplo 172.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.53 - 1.69 (m, 1 H) 1.76 - 1.89 (m, 3 H) 2.01 (s, 1 H) 2.18 (br dd, $J=13.30$, 5.87 Hz, 1 H) 2.48 (br s, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 3.82 (s, 2 H) 3.99 (br d, $J=4.30$ Hz, 1 H) 4.40 (br d, $J=5.09$ Hz, 1 H) 4.68 (d, $J=4.30$ Hz, 2 H) 6.95 (dd, $J=7.43$, 6.26 Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.62 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.84 - 7.92 (m, 3 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 8.32 (dd, $J=7.43$, 1.56 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 568.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 208. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 208:



Producto Intermedio 7. A una mezcla de producto intermedio 4 (100 mg, 0.21 mmol) y ácido (4-acetilfenil)borónico (52 mg, 0.32 mmol) en 1.2 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K_2CO_3 (88 mg, 0.64 mmol) seguido por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre anhídrido MgSO_4 . Después de concentrar al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 80 mg de sólido blancuzco

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62 (br dd, $J=13.21$, 7.34 Hz, 1 H) 1.74 - 1.88 (m, 3 H) 2.05 (br dd, $J=12.62$, 7.34 Hz, 1 H) 2.17 (br dd, $J=13.21$, 5.58 Hz, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.96 - 4.01 (m, 1 H) 4.38 - 4.45 (m, 1 H) 4.61 - 4.73 (m, 2 H) 7.45 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.60 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.66 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.01 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 8.18 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.44 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 510.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 208. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

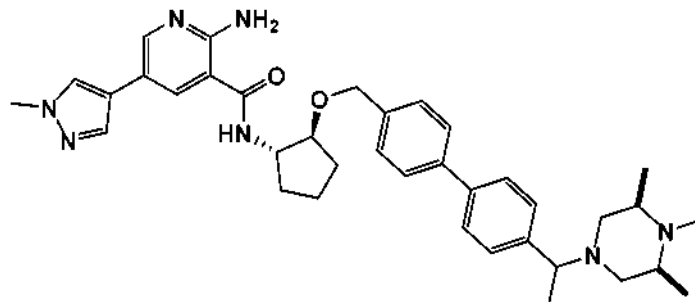
A una mezcla de producto intermedio 7 (30 mg, 0.06 mmol) en 0.4 ml de metanol se añadió 1-metilpiperazina (14 μl , 0.12 mmol) seguido por NaBH_3CN (11 mg, 0.18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 hr y luego se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 . Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 17 mg del compuesto del título.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.40 (d, $J=6.46$ Hz, 3 H) 1.59 (br dd, $J=13.21$, 7.34 Hz, 1 H) 1.73 - 1.85 (m, 3 H) 1.98 - 2.05 (m, 1 H) 2.15 (br dd, $J=13.21$, 5.58 Hz, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.35 - 2.77 (m, 8 H) 3.41 - 3.48 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.90

- 3.99 (m, 1 H) 4.37 - 4.44 (m, 1 H) 4.61 - 4.70 (m, 2 H) 7.34 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H) 7.39 (br d, $J=7.63$ Hz, 2 H) 7.48 (br d, $J=7.63$ Hz, 2 H) 7.50 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 7.82 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.22 - 8.26 (m, 1 H);
MS (ESI, m/z): 594.7 $[M+H]^+$

Ejemplo 209. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-ciclopentil)nicotinamida

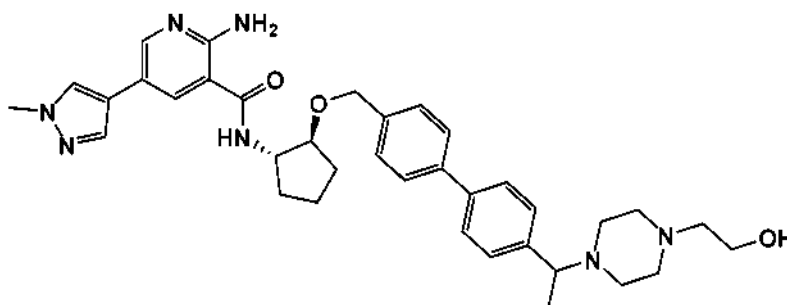
Usando (2S,6R)-1,2,6-trimetilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como se describió para el ejemplo 208.



MS (ESI, m/z): 622.4 $[M+H]^+$

Ejemplo 210. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

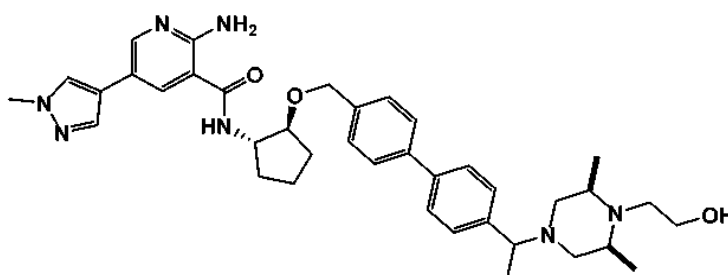
Usando 1-(2-hidroxietil)piperazina, el compuesto del título se obtuvo como se describió para el ejemplo 208.



^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (br dd, $J=13.50$, 7.04 Hz, 1 H) 1.69 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.75 - 1.88 (m, 3 H) 2.00 - 2.08 (m, 1 H) 2.18 (br dd, $J=13.50$, 5.87 Hz, 1 H) 3.16 - 3.23 (m, 2 H) 3.23 - 3.27 (m, 2 H) 3.53 (br s, 4 H) 3.84 (br t, $J=4.99$ Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.98 - 4.03 (m, 1 H) 4.25 (br d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 4.38 - 4.45 (m, 1 H) 4.64 - 4.70 (m, 2 H) 7.43 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H) 7.51 (m, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.56 (m, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.64 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.53 (s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 624.4 $[M+H]^+$

Ejemplo 211. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

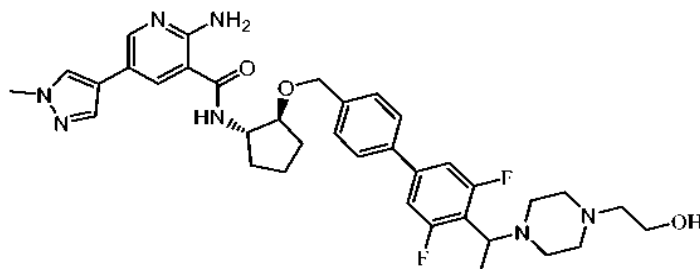
Usando 2-(cis-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etan-1-ol, el compuesto del título se obtuvo como se describió para el ejemplo 208.



MS (ESI, m/z): 652.4 $[M+H]^+$

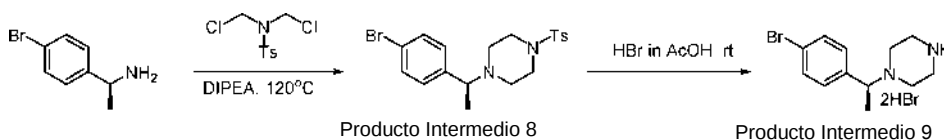
Ejemplo 212. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-difluoro-4'-(1-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando ácido (4-acetil-3,5-difluorofenil)borónico pinacol éster y 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 208.



MS (ESI, m/z): 660.32 [M+H]⁺

Esquema para la preparación del producto intermedio 9:



Producto Intermedio 8. Una mezcla de (S)-1-(4-Bromofenil)etilamina (300 mg, 1.50 mmol) y (N,N-bis(2-cloroetil)-4-metilbenzenesulfonamida (533 mg, 1.80 mmol) en 3 ml de DIPEA se calentó a 120 °C por 24 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre anhídrido MgSO₄. Después de concentrar al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 500 mg de sólido blancuzco.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (d, J=6.46 Hz, 3 H) 2.27 - 2.33 (m, 2 H) 2.39 (s, 5 H) 2.78 (br s, 4 H) 3.37 - 3.44 (m, 1 H) 7.16 (d, J=7.87 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=7.59 Hz, 4 H) 7.55 - 7.60 (m, 2 H):

MS (ESI, m/z): 423.1/ 425.2[M+H]⁺

Producto Intermedio 9. (S)-1-(1-(4-bromofenil)etil)piperazina

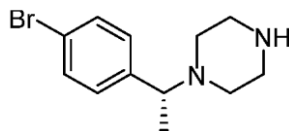
Producto Intermedio 8 (0.5 g, 1.1 mmol) en 5 ml de HBr in AcOH se agitó a temperatura ambiente por 24 hrs. Después de concentrar al vacío, el producto crudo se diluyó con EtOAc y el sólido se recogió por filtración para dar 0.5 g de sólido blancuzco.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.63 (br s, 3 H) 3.40 (br s, 1 H) 3.47 - 3.72 (br s, 8 H) 7.54 (br s, 2 H) 7.69 (br d, J=7.63 Hz, 2 H);

MS (ESI, m/z): 269.1/ 271.4 [M+H]⁺

Producto Intermedio 10. (R)-1-(1-(4-bromofenil)etil)piperazina

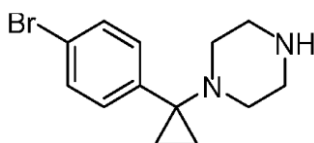
Usando (R)-1-(4-Bromofenil)etilamina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 9.



MS (ESI, m/z): 269.1/ 271.4 [M+H]⁺

Producto Intermedio 11. 1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)piperazina

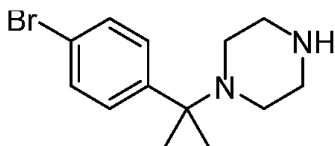
Usando 1-(4-Bromofenil)ciclopropan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 9.



MS (ESI, m/z): 281.1/ 283.4 [M+H]⁺

Producto Intermedio 12. 1-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)piperazina

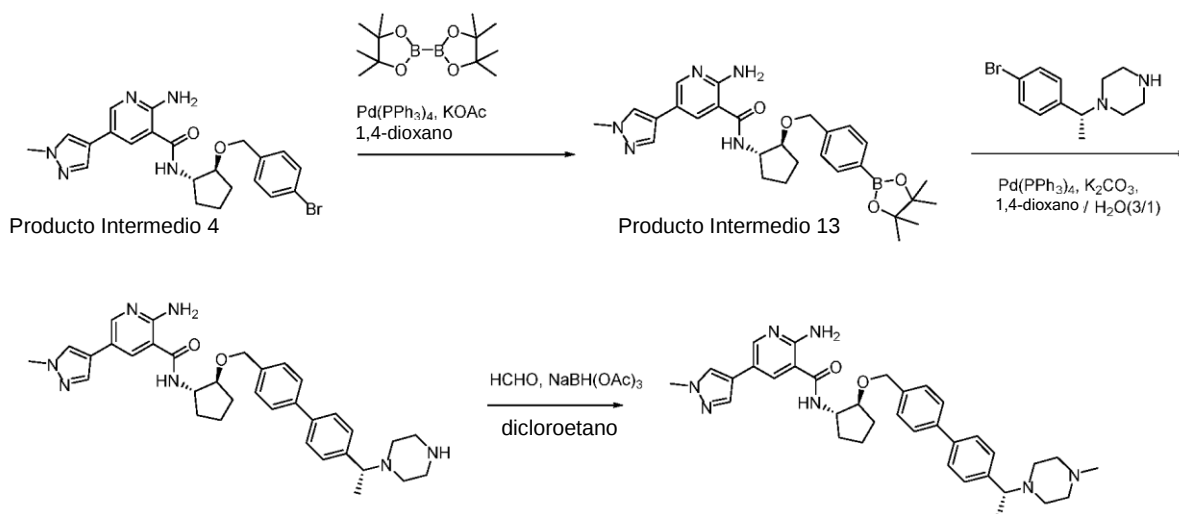
Usando 2-(4-Bromofenil)propan-2-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 9.



MS (ESI, m/z): 283.1/ 285.4 [M+H]⁺

Ejemplo 213 y 214

Esquema de preparación de los compuestos del ejemplo 213 y 214;



Producto Intermedio 13. A una mezcla de producto intermedio 4 (0.56 g, 1.19 mmol) y bis(pinacolato)diboron (0.6 g, 2.38 mmol) en 6 ml de 1,4-dioxano se añadió KOAc(0.35 g, 3.57 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0.06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C por 5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se partió entre agua y EtOAc, se secó sobre anhídrido MgSO₄. Después de concentrar al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 0.5 g de sólido amarillo claro

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (s, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.60 (br dd, J=13.30, 7.04 Hz, 1 H) 1.68 - 1.88 (m, 3 H) 1.93 - 2.06 (m, 1 H) 2.15 (br dd, J=13.11, 6.06 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.92 - 3.99 (m, 1 H) 4.32 - 4.44 (m, 1 H) 4.64 (s, 2 H) 7.33 (m, J=7.83 Hz, 2 H) 7.66 (m, J=7.83 Hz, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.20 - 8.30 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 518.3 [M+H]⁺

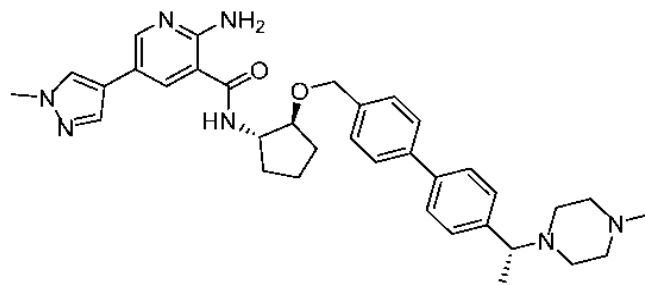
Ejemplo 213. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(R)-1-(piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

A una mezcla de producto intermedio 13 (150 mg, 0.29 mmol) y producto intermedio 10 (100 mg, 0.29 mmol) en 1.5 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K₂CO₃ (120 mg, 0.87 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre anhídrido MgSO₄. Después de concentrar al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 130 mg de sólido blancuzco

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.40 (d, J=6.46 Hz, 3 H) 1.54 - 1.63 (m, 1 H) 1.73 - 1.86 (m, 3 H) 1.98 - 2.05 (m, 1 H) 2.12 - 2.19 (m, 1 H) 2.40 (br s, 2 H) 2.82 (t, J=4.99 Hz, 4 H) 3.40 (q, J=6.46 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.95 (dt, J=6.90, 4.48 Hz, 1 H) 4.41 (td, J=7.63, 4.70 Hz, 1 H) 4.61 - 4.70 (m, 2 H) 5.48 (s, 1 H) 7.33 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.44 - 7.49 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.97 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 580.6 [M+H]⁺

Ejemplo 214. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida



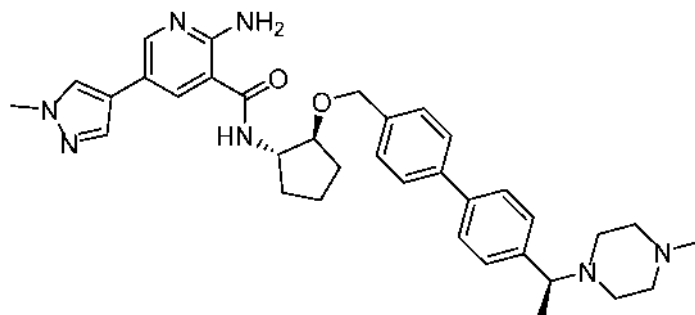
Al compuesto 213 (20 mg, 0.03 mmol) en 0.2 ml de 1,2-dicloroetano se añadió formaldehído (0.005 ml, 0.06 mmol) seguido por $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13 mg, 0.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 15 mg del compuesto del título.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (dd, $J=13.50$, 7.04 Hz, 1 H) 1.71 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.75 - 1.88 (m, 3 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.12 - 2.23 (m, 1 H) 2.91 (s, 3 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.52 (br s, 4 H) 3.90 (s, 3 H) 4.00 (dt, $J=6.46$, 4.40 Hz, 1 H) 4.32 (q, $J=6.65$ Hz, 1 H) 4.42 (td, $J=7.34$, 4.11 Hz, 1 H) 4.63 - 4.71 (m, 2 H) 7.43 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.52 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.64 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.20 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 215. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando el producto intermedio 9, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 214.

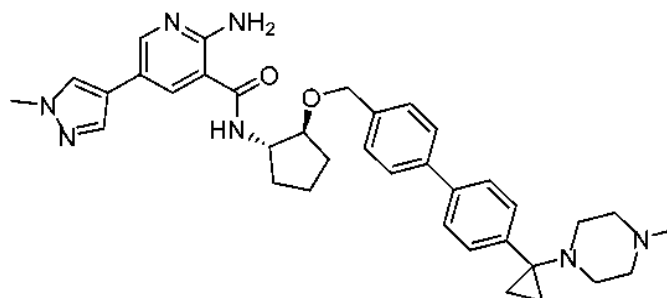


^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.51 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.64 (br dd, $J=13.21$, 6.75 Hz, 1 H) 1.76 - 1.85 (m, 3 H) 2.01 - 2.06 (m, 1 H) 2.14 (s, 1 H) 2.15 - 2.20 (m, 1 H) 2.84 (s, 3 H) 3.82 (br d, $J=6.46$ Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.98 - 4.02 (m, 1 H) 4.42 (br dd, $J=6.75$, 3.23 Hz, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 7.42 (dd, $J=8.22$, 1.76 Hz, 4 H) 7.54 - 7.59 (m, 4 H) 7.86 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.20 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 216. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

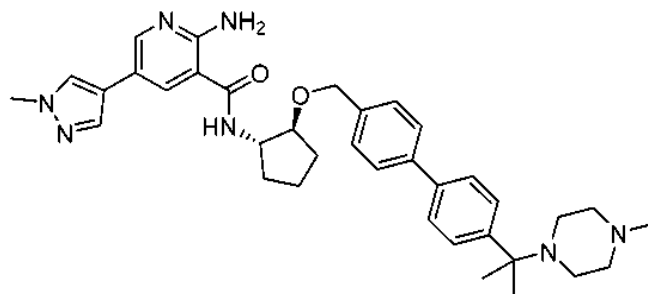
Usando el producto intermedio 11, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 214.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.85 - 0.88 (m, 1 H) 0.89 - 0.92 (m, 1 H) 0.99 - 1.01 (m, 1 H) 1.01 - 1.04 (m, 1 H) 1.64 (br dd, J=13.50, 6.46 Hz, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 3 H) 2.01 - 2.07 (m, 1 H) 2.16 - 2.24 (m, 2 H) 2.79 (d, J=1.76 Hz, 3 H) 3.00 (br s, 2 H) 3.15 - 3.21 (m, 2 H) 3.34 - 3.43 (m, 4 H) 3.90 (s, 3 H) 4.00 (dt, J=6.46, 4.11 Hz, 1 H) 4.42 (td, J=7.34, 4.70 Hz, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 7.26 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.37 - 7.40 (m, 2 H) 7.40 - 7.43 (m, 2 H) 7.49 - 7.52 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.20 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.35 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 606.3 [M+H]⁺

Ejemplo 217. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-nicotinamida

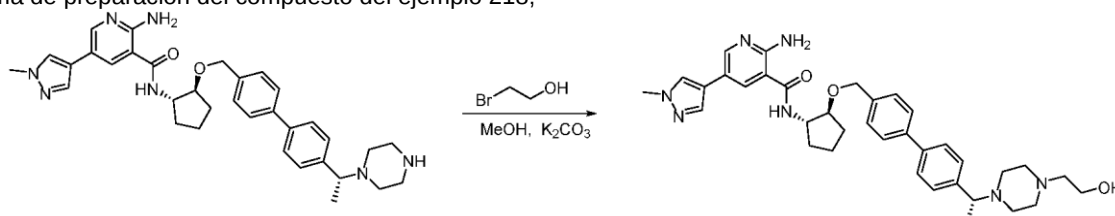
Usando el producto intermedio 12, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 214.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.49 (s, 5 H) 1.60 - 1.61 (m, 1 H) 1.60 - 1.66 (m, 1 H) 1.80 - 1.88 (m, 3 H) 2.02 - 2.08 (m, 1 H) 2.17 (br s, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.02 (br s, 1 H) 4.40 - 4.47 (m, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 7.42 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.51 - 7.58 (m, 4 H) 7.58 - 7.62 (m, 2 H) 7.85 (d, J=0.78 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.20 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=1.96 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 608.2 [M+H]⁺

Ejemplo 218. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(R)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 218;

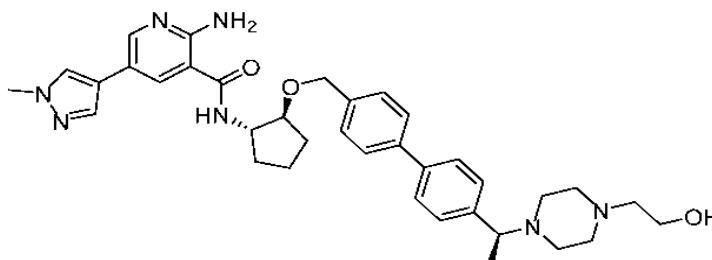


A una mezcla del compuesto 213 (20 mg, 0.03 mmol) y K₂CO₃ (14 mg, 0.1 mmol) en 0.3 ml de metanol se añadió 2-bromotanol (4 µl, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después de concentrar al vacío, el producto crudo se purificó por HPLC para dar 10 mg de sólido blancuzco.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.60 - 1.71 (m, 1 H) 1.75 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 1.76 - 1.85 (m, 3 H) 2.00 - 2.09 (m, 1 H) 2.14 - 2.23 (m, 1 H) 3.33 - 3.44 (m, 2 H) 3.56 - 3.73 (m, 4 H) 3.83 - 3.87 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.00 (dt, J=6.60, 4.33 Hz, 1 H) 4.38 - 4.45 (m, 2 H) 4.64 - 4.70 (m, 2 H) 7.43 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.54 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.20 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 624.8 [M+H]⁺

Ejemplo 219. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(S)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

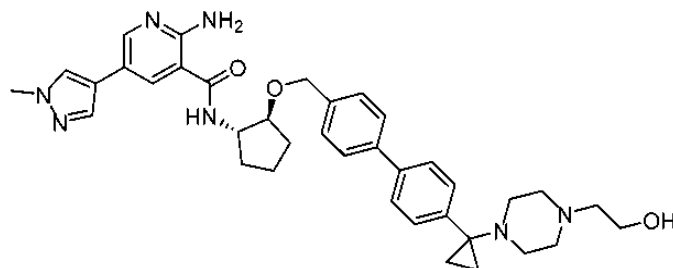
Usando el producto intermedio 9, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 213 y 218.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 1.64 (br dd, J=13.21, 6.75 Hz, 1 H) 1.72 - 1.87 (m, 3 H) 2.00 - 2.07 (m, 1 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 2.99 (br s, 2 H) 3.17 - 3.22 (m, 3 H) 3.35 - 3.44 (m, 4 H) 3.80 - 3.85 (m, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 3.96 - 4.03 (m, 2 H) 4.42 (td, J=7.34, 4.11 Hz, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 7.42 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.55 - 7.57 (m, 2 H) 7.60 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.20 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=2.35 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 624.8 [M+H]⁺

Ejemplo 220. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

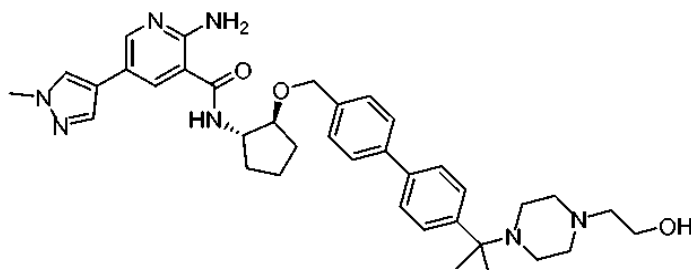
Usando el producto intermedio 11, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 213 y 218.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.85 - 0.88 (m, 1 H) 0.91 - 0.94 (m, 1 H) 1.00 - 1.03 (m, 1 H) 1.05 - 1.07 (m, 1 H) 1.64 (dd, J=13.21, 6.75 Hz, 1 H) 1.74 - 1.86 (m, 2 H) 1.99 - 2.07 (m, 1 H) 2.15 - 2.21 (m, 1 H) 3.13 - 3.18 (m, 3 H) 3.76 - 3.81 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 4.39 - 4.45 (m, 1 H) 4.61 - 4.71 (m, 2 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 3 H) 7.49 - 7.58 (m, 4 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.19 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=1.76 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 636.5 [M+H]⁺

Ejemplo 221. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando el producto intermedio 12, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 213 y 218.

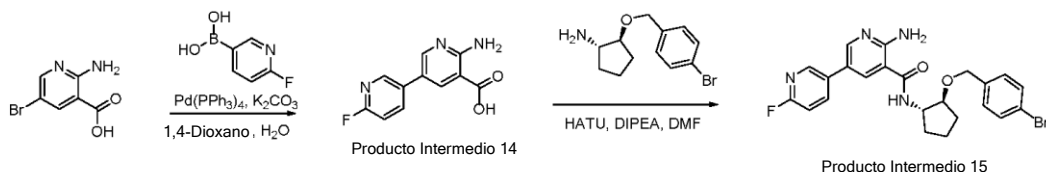


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 - 1.44 (m, 6 H) 1.60 (br dd, J=12.91, 7.43 Hz, 1 H) 1.73 - 1.89 (m, 3 H) 2.03 (br dd, J=13.50, 6.46 Hz, 1 H) 2.11 - 2.21 (m, 1 H) 2.48 - 2.62 (m, 9 H) 3.67 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.96 (dt, J=6.95, 4.55 Hz, 1 H) 4.36 - 4.46 (m, 1 H) 4.59 - 4.72 (m, 2 H) 7.40 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.43 - 7.49 (m, 2 H) 7.53 (dd, J=12.72, 8.41 Hz, 4 H) 7.75 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.97 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=1.96 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 624.8 [M+H]⁺

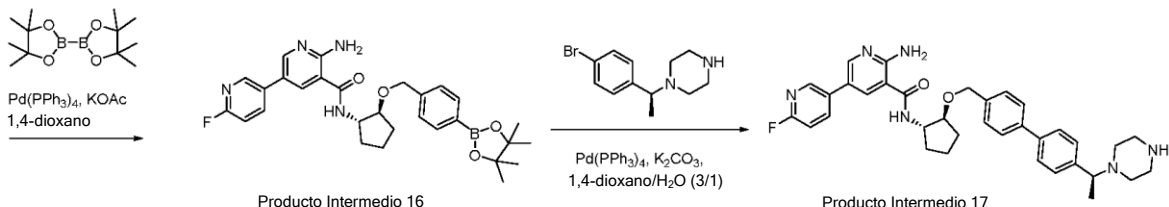
Ejemplo 222. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 222:

5

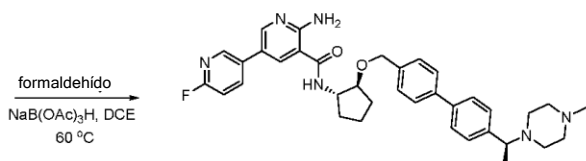


10



15

20



25

Usando 6-fluoropiridina-3-borónico ácido, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 2.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.20 (dd, $J=8.51$, 2.64 Hz, 1 H) 8.20 (td, $J=8.22$, 2.35 Hz, 1 H) 8.27 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H) 8.45 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H) 8.48 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);

30

MS (ESI+) m/z 234.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Product Intermedio 15.

Usando el producto intermedio 14, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 4.

35

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60 (br dd, $J=13.30$, 7.04 Hz, 1 H) 1.71 - 1.84 (m, 3 H) 2.00 (br dd, $J=13.30$, 6.26 Hz, 1 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 3.92 (dt, $J=6.55$, 4.35 Hz, 1 H) 4.39 (td, $J=7.34$, 4.50 Hz, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 7.15 (dd, $J=8.41$, 2.54 Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.38 - 7.43 (m, 2 H) 8.08 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.12 - 8.21 (m, 1 H) 8.35 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);

MS (ESI+) m/z 485.2/ 487.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

Product Intermedio 16.

Usando el producto intermedio 15, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 13.

45

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (s, 12 H) 1.58 (br dd, $J=13.21$, 7.34 Hz, 1 H) 1.69 - 1.84 (m, 3 H) 1.96 - 2.03 (m, 1 H) 2.15 (br d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 3.93 (br d, $J=6.46$ Hz, 1 H) 4.39 (br d, $J=4.70$ Hz, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 7.13 (dd, $J=8.51$, 2.64 Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H) 7.49 - 7.57 (m, 1 H) 7.64 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H) 8.07 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 8.33 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.41 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);

MS (ESI+) m/z 533.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

50

Product Intermedio 17.

Usando el producto intermedio 16, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el compuesto 213.

55

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61 (d, $J=6.65$ Hz, 3 H) 1.64 (br s, 1 H) 1.77 - 1.86 (m, 3 H) 2.02 - 2.08 (m, 1 H) 2.16 - 2.22 (m, 1 H) 3.02 (br s, 2 H) 3.13 (br s, 2 H) 3.32 - 3.40 (m, 4 H) 3.97 - 4.02 (m, 2 H) 4.05 (br d, $J=6.26$ Hz, 1 H) 4.41 - 4.46 (m, 1 H) 4.67 (d, $J=3.91$ Hz, 2 H) 7.16 (br dd, $J=8.41$, 2.54 Hz, 1 H) 7.43 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.48 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.55 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 7.60 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 8.19 (td, $J=8.02$, 2.74 Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.47 (br d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);

MS (ESI+) m/z 595.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

60

Ejemplo 222. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-(4'-((S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Usando el producto intermedio 17, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 214.

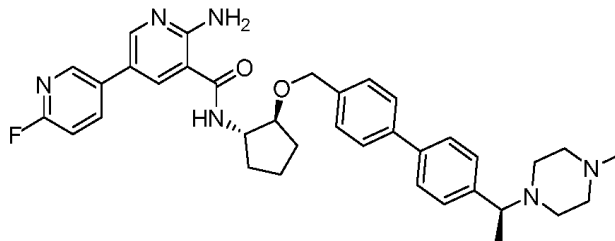
65

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.57 (d, $J=6.65$ Hz, 3 H) 1.63 (br dd, $J=13.50$, 6.85 Hz, 1 H) 1.72 - 1.89 (m, 3 H) 2.00 - 2.08 (m, 1 H) 2.14 - 2.23 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 3.90 - 3.97 (m, 1 H) 3.97 - 4.05 (m, 1 H) 4.40 - 4.47 (m, 1 H) 4.63 - 4.71 (m, 2 H) 7.16 (dd, $J=8.61$, 2.74 Hz, 1 H) 7.32 - 7.50 (m, 4 H) 7.55 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.58 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 8.19

(ddd, $J=8.61, 7.43, 2.74$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.48 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 8.56 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);
MS (ESI+) m/z 609.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 223. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Usando el producto intermedio 10, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 222.

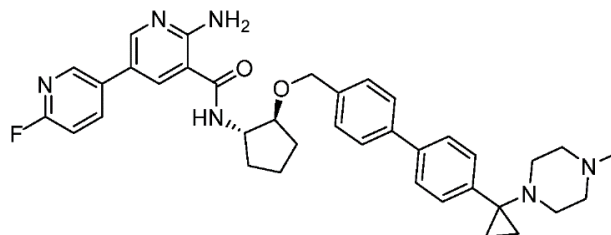


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.49 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.63 (br d, $J=6.65$ Hz, 1 H) 1.84 (br d, $J=15.65$ Hz, 3 H) 2.06 (br s, 1 H) 2.19 (br d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 2.84 (s, 3 H) 3.74 (br d, $J=6.26$ Hz, 1 H) 4.00 (br s, 1 H) 4.43 (br s, 1 H) 4.67 (d, $J=3.13$ Hz, 2 H) 7.15 (br dd, $J=9.00, 2.74$ Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=7.83, 3.52$ Hz, 4 H) 7.54 (br dd, $J=7.83, 5.09$ Hz, 4 H) 8.15 - 8.22 (m, 1 H) 8.35 (br d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.50 (br d, $J=1.96$ Hz, 1 H);

MS (ESI+) m/z 609.4 $[M+H]^+$

Ejemplo 224. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Usando el producto intermedio 11, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 222.

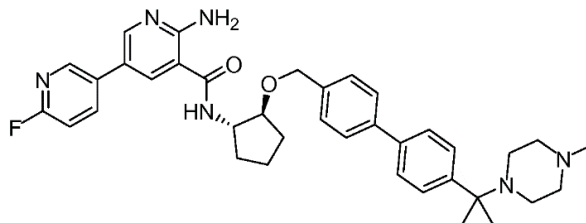


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.91 - 0.95 (m, 2 H) 1.01 - 1.06 (m, 2 H) 1.64 (br dd, $J=13.21, 6.75$ Hz, 1 H) 1.76 - 1.85 (m, 3 H) 2.01 - 2.06 (m, 1 H) 2.14 (s, 1 H) 2.15 - 2.20 (m, 1 H) 2.80 (s, 3 H) 3.34 (s, 2 H) 3.99 (br d, $J=4.30$ Hz, 1 H) 4.43 (br d, $J=4.70$ Hz, 1 H) 4.67 (d, $J=3.52$ Hz, 2 H) 7.12 - 7.16 (m, 1 H) 7.40 (dd, $J=14.28, 8.41$ Hz, 4 H) 7.52 (br dd, $J=8.22, 3.91$ Hz, 4 H) 8.18 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.42 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H);

MS (ESI+) m/z 621.5 $[M+H]^+$

Ejemplo 225. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

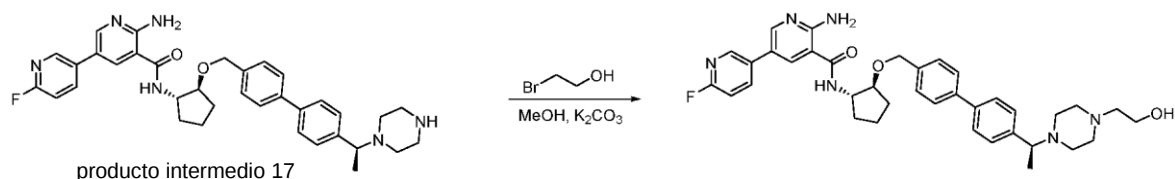
Usando el producto intermedio 12, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 222.



MS (ESI+) m/z 623.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 226. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(S)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 226:



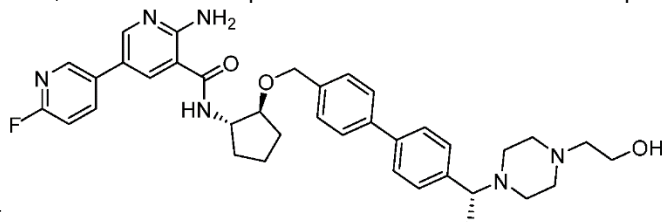
Usando el producto intermedio 17, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 218.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58 - 1.68 (m, 4 H) 1.77 - 1.87 (m, 3 H) 2.02 - 2.09 (m, 1 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 3.13 (br s, 2 H) 3.17 - 3.26 (m, 2 H) 3.46 (br s, 4 H) 3.77 (br s, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 2 H) 4.02 (br d, J=4.70 Hz, 2 H) 4.11 (br d, J=6.26 Hz, 1 H) 4.44 (br dd, J=11.74, 7.43 Hz, 1 H) 4.67 (d, J=2.74 Hz, 2 H) 7.17 (dd, J=8.61, 2.74 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.62 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 8.20 (td, J=8.02, 2.74 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.48 (br d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=1.96 Hz, 1 H);

MS (ESI⁺) m/z 639.4 [M+H]⁺

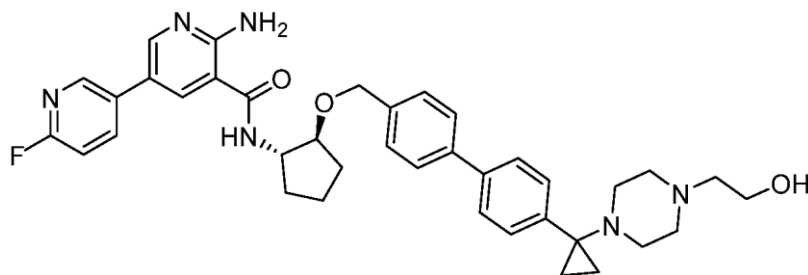
Ejemplo 227. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(R)-1-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Usando el producto intermedio 10, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 226.



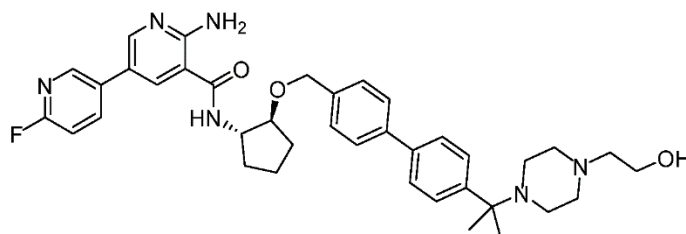
Ejemplo 228. 6-amino-6'-fluoro-N-al S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Usando el producto intermedio 11, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 226.



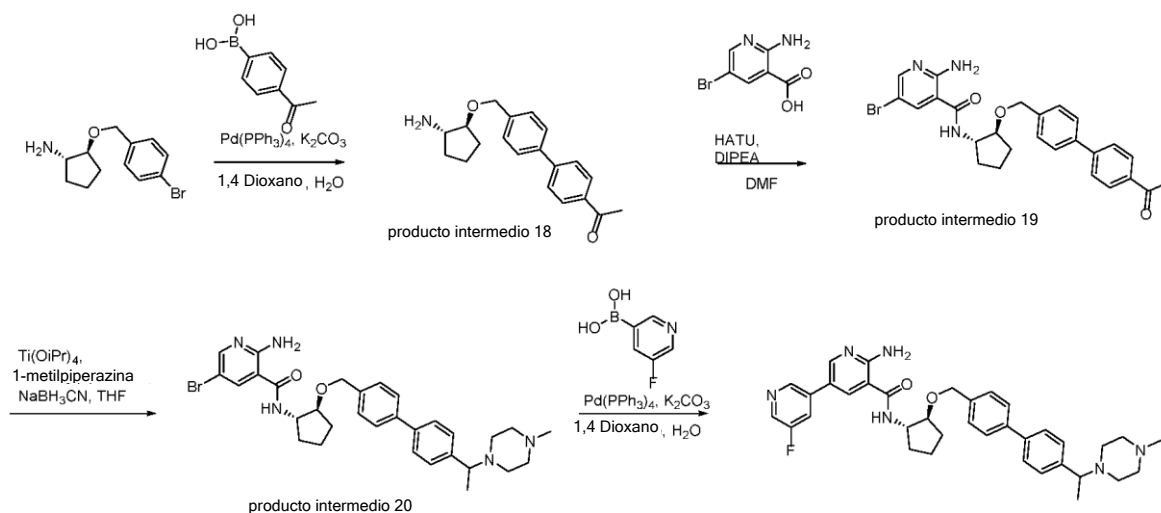
Ejemplo 229. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Usando el producto intermedio 12, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 226.



Ejemplo 230. 6-amino-5'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 230:



20 **Producto Intermedio 18.**

Usando (1S,2S)-2-((4-bromobencil)oxi)ciclopentan-1-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 7.

25 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58 - 1.65 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 3 H) 2.01 - 2.08 (m, 1 H) 2.12 - 2.18 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 3.41 - 3.48 (m, 1 H) 3.92 (q, $J=5.87$ Hz, 1 H) 4.45 - 4.55 (m, 2 H) 7.27 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 7.65 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H);
MS (ESI+) m/z 310.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 **Producto Intermedio 19.**

Usando el producto intermedio 18, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 4.

35 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.45 - 1.54 (m, 1 H) 1.71 - 1.82 (m, 2 H) 1.84 - 1.92 (m, 1 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.23 - 2.33 (m, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 3.81 - 3.91 (m, 1 H) 4.29 - 4.44 (m, 1 H) 4.63 - 4.75 (m, 2 H) 5.90 (br d, $J=6.46$ Hz, 1 H) 6.35 (br s, 2 H) 7.44 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 3 H) 7.66 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 8.01 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 8.15 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H);
MS (ESI+) m/z 508.1/510.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Producto Intermedio 20.

40 Al producto intermedio 19 (300 mg, 0.59 mmol) en 3 ml de THF se añadió 1-metilpiperazina (0.13 ml, 1.18 mmol) seguido por $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.7 ml, 2.36 mmol). La mezcla se agitó at 60°C por 4 hr y luego se añadió NaBH_3CN (0.11 g, 1.18 mmol). La mezcla se agitó por 1 h y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 . Después de concentrar al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 200 mg de sólido blancuzco.

45 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.55 - 1.61 (m, 1 H) 1.64 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.72 - 1.84 (m, 3 H) 1.97 - 2.05 (m, 1 H) 2.09 - 2.17 (m, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 3.11 (br s, 2 H) 3.36 - 3.49 (m, 4 H) 3.95 (dt, $J=6.75, 4.26$ Hz, 1 H) 4.14 (br d, $J=6.46$ Hz, 1 H) 4.35 (td, $J=7.34, 4.70$ Hz, 1 H) 4.61 - 4.68 (m, 2 H) 7.42 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.50 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.57 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.65 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 8.13 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.20 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);
MS (ESI+) m/z 592.2/594.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

50 **Ejemplo 230. 6-amino-5'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida**

Usando el producto intermedio 20 y ácido 5-fluoropiridina-3-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 14.

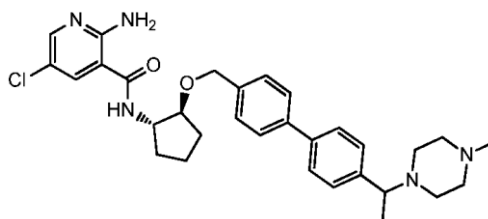
55 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.54 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.63 (br dd, $J=13.21, 6.75$ Hz, 1 H) 1.77 - 1.86 (m, 3 H) 2.04 (br dd, $J=12.91, 7.04$ Hz, 1 H) 2.16 - 2.23 (m, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 3.88 (br d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 3.97 - 4.03 (m, 1 H) 4.43 (br d, $J=4.70$ Hz, 1 H) 4.64 - 4.70 (m, 2 H) 7.42 (br dd, $J=8.22, 4.11$ Hz, 4 H) 7.53 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.56 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.96 (br d, $J=9.39$ Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.50 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.70 (br s, 1 H);
MS (ESI+) m/z 609.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

60

Ejemplo 231. 2-amino-5-cloro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido 2-amino-5-cloronicotínico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para la síntesis del producto intermedio 20.

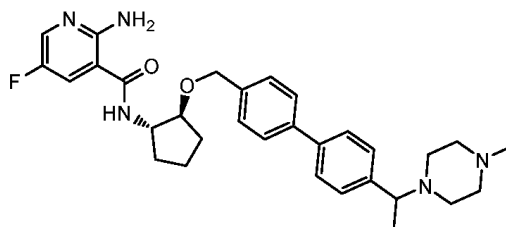
65



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.60 (dt, J=13.60, 7.09 Hz, 1 H) 1.66 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.73 - 1.87 (m, 3 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 2.10 - 2.20 (m, 1 H) 2.90 (s, 2 H) 3.15 (br s, 2 H) 3.45 (br s, 4 H) 3.96 (dt, J =6.65, 4.30 Hz, 1 H) 4.18 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 4.37 (td, J=7.24, 4.30 Hz, 1 H) 4.61 - 4.71 (m, 2 H) 7.43 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.67 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 8.09 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=2.74 Hz, 1 H);
MS (ESI+) m/z 548.3 [M+H]⁺

Ejemplo 232. 2-amino-5-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

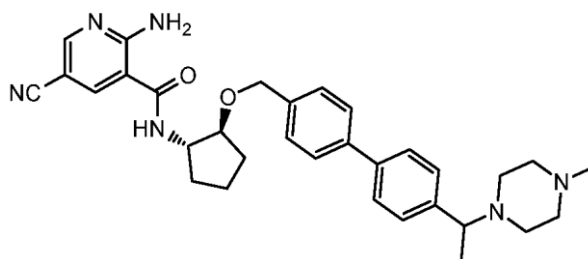
Usando ácido 2-amino-5-fluoronicotínico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para la síntesis del producto intermedio 20.



MS (ESI, m/z): 532.3 [M+H]⁺

Ejemplo 233. 2-amino-5-ciano-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

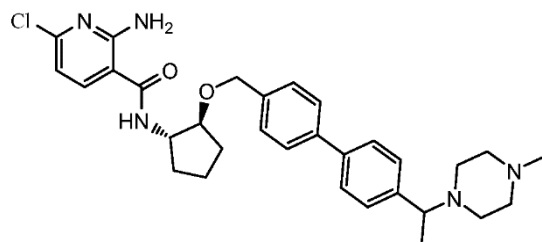
Usando ácido 2-amino-5-cianonicotínico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para la síntesis del producto intermedio 20.



MS (ESI, m/z): 539.3 [M+H]⁺

Ejemplo 234. 2-amino-6-cloro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

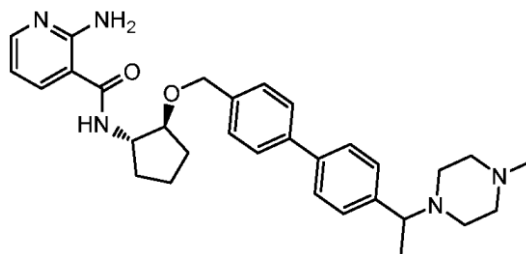
Usando ácido 2-amino-6-cloronicotínico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para la síntesis del producto intermedio 20.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.56 (br dd, J=13.11, 7.24 Hz, 1 H) 1.66 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 1.70 - 1.85 (m, 3 H) 2.01 (br dd, J=13.11, 6.46 Hz, 1 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.90 (s, 3 H) 3.09 - 3.21 (m, 2 H) 3.39 - 3.58 (m, 4 H) 3.87 - 3.96 (m, 1 H) 4.19 (br d, J=6.65 Hz, 1 H) 4.35 (br d, J=4.70 Hz, 1 H) 4.57 - 4.73 (m, 2 H) 6.56 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.42 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.66 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=8.22 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 548.3 [M+H]⁺

Ejemplo 235. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

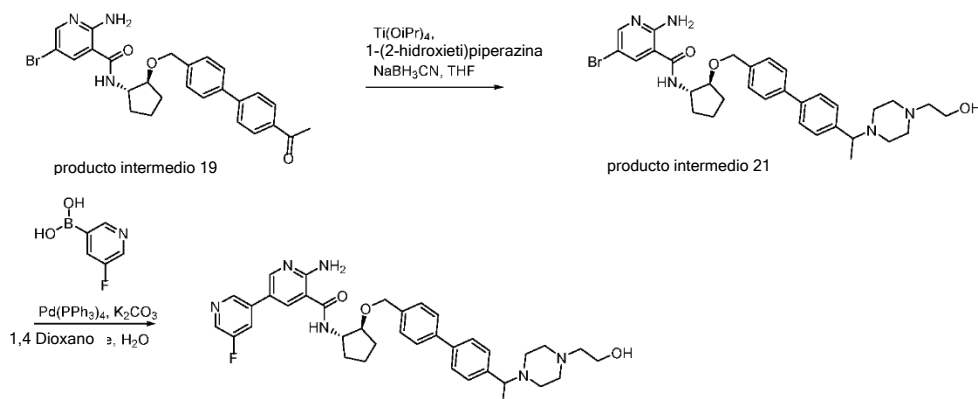
Usando ácido 2-aminonicotínico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para la síntesis del producto intermedio 20.



^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58 - 1.64 (m, 1 H) 1.66 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.74 - 1.85 (m, 3 H) 1.97 - 2.05 (m, 1 H) 2.13 - 2.20 (m, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.02 - 3.27 (m, 4 H) 3.46 (br s, 4 H) 3.93 - 4.00 (m, 1 H) 4.20 (q, $J=6.46$ Hz, 1 H) 4.35 - 4.42 (m, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 6.95 (t, $J=6.75$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.52 (m, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.58 (m, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.67 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.99 (dd, $J=6.46$, 1.17 Hz, 1 H) 8.33 (dd, $J=7.34$, 1.47 Hz, 1H);
MS (ESI, m/z): 514.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 236. 6-amino-5'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 236:



Producto Intermedio 21. Usando 1-(2-hidroxietil)piperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 20.

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.42 (d, $J=6.46$ Hz, 2 H) 1.51 - 1.58 (m, 1 H) 1.71 - 1.81 (m, 3 H) 1.97 - 2.04 (m, 1 H) 2.08 - 2.15 (m, 1 H) 2.61 (br s, 2 H) 3.47 (br d, $J=5.28$ Hz, 1 H) 3.67 (t, $J=5.87$ Hz, 2 H) 3.91 (dt, $J=6.46$, 4.70 Hz, 1 H) 4.35 (td, $J=7.34$, 4.70 Hz, 1 H) 4.59 - 4.67 (m, 2 H) 7.37 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.39 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.54 (d, $J=7.63$ Hz, 4 H) 7.90 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);
MS (ESI+) m/z 622.2/624.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

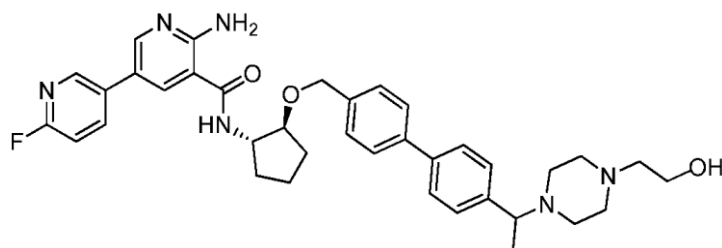
Ejemplo 236. 6-amino-5'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Usando el producto intermedio 21, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 230.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63 (br dd, $J=13.89$, 6.85 Hz, 1 H) 1.72 (br d, $J=6.65$ Hz, 3 H) 1.76 - 1.87 (m, 3 H) 2.04 (br dd, $J=12.72$, 6.46 Hz, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 3.52 - 3.68 (m, 4 H) 3.84 (br t, $J=4.89$ Hz, 2 H) 4.00 (br d, $J=3.91$ Hz, 1 H) 4.35 (br d, $J=6.65$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.49 (m, 2 H) 4.61 - 4.73 (m, 2 H) 7.43 (br d, $J=7.83$ Hz, 2 H) 7.53 (br t, $J=9.39$ Hz, 4 H) 7.63 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.98 (br d, $J=9.78$ Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H);
MS (ESI+) m/z 639.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 237. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

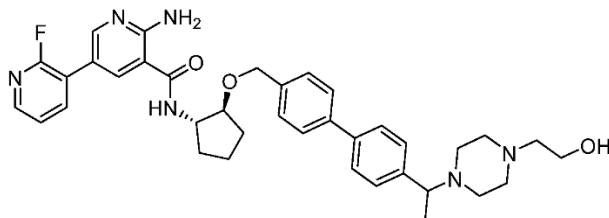
Usando ácido 6-fluoropiridina-3-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 236.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (br dd, J=13.30, 6.65 Hz, 1 H) 1.68 (br d, J=7.04 Hz, 3 H) 1.81 (br d, J=7.43 Hz, 3 H) 1.98 - 2.08 (m, 1 H) 2.12 - 2.23 (m, 1 H) 3.17 - 3.28 (m, 4 H) 3.53 (br s, 4 H) 3.84 (br d, J=4.30 Hz, 2 H) 3.99 (br s, 1 H) 4.25 (br d, J=7.04 Hz, 1 H) 4.42 (br d, J=4.70 Hz, 1 H) 4.62 - 4.72 (m, 2 H) 7.16 (br d, J=7.83 Hz, 1H) 7.42 (br d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.47 - 7.59 (m, 4 H) 7.62 (br d, J=7.83 Hz, 2 H) 8.19 (br t, J=8.02 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.47 (br s, 1 H) 8.56 (s, 1 H);
MS (ESI+) *m/z* 639.3 [M+H]⁺

Ejemplo 238. 6-amino-2'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

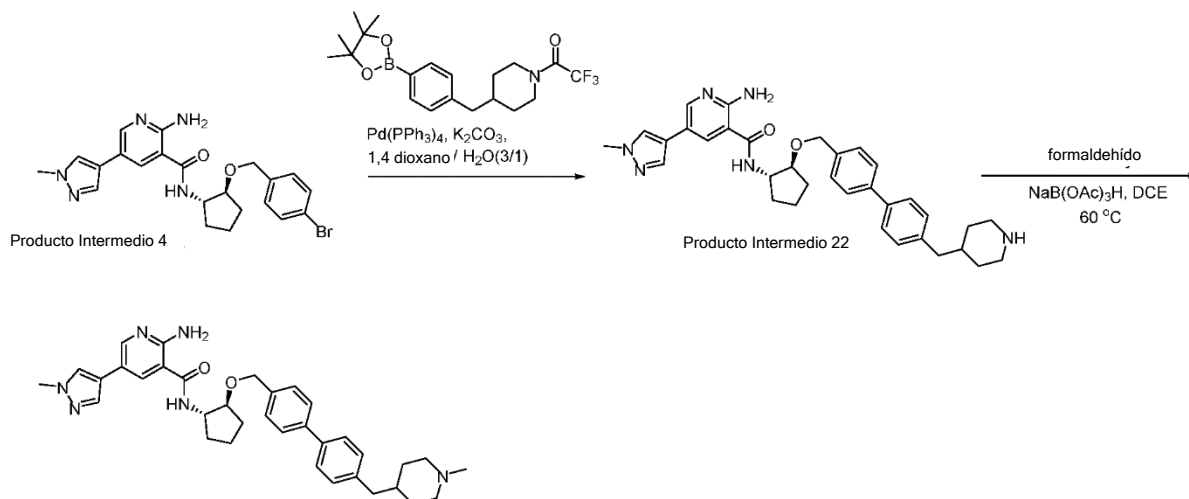
Usando ácido 2-fluoropiridina-3-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 236.



MS (ESI+) *m/z* 639.3 [M+H]⁺

Ejemplo 239. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)-piperidin-4-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil) nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 239:



Producto Intermedio 22.

Usando ácido 4-(4-(1-trifluoroacetilpiperidino)etil)fenilborónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 134.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.39 - 1.48 (m, 2 H) 1.63 (br dd, J=13.50, 7.04 Hz, 1 H) 1.76 - 1.86 (m, 4 H) 1.86 - 1.95 (m, 3 H) 2.04 (br dd, J=13.21, 6.75 Hz, 1 H) 2.18 (br dd, J=13.50, 5.87 Hz, 1 H) 2.64 (br d, J=6.46 Hz, 2 H) 2.90 - 2.98 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.36 (br d, J=12.33 Hz, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.97 - 4.03 (m, 1 H) 4.37 - 4.45 (m, 1 H) 4.63 - 4.70 (m, 2 H) 7.23 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.48 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.19 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.35 Hz, 1 H);
MS (ESI, *m/z*): 564.8 [M+H]⁺

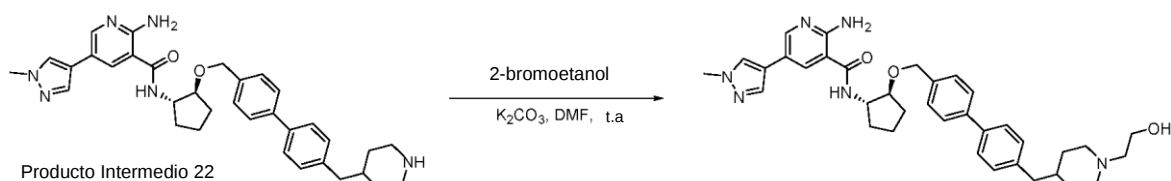
Ejemplo 239. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando el producto intermedio 22 y formaldehído, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 214.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.42 - 1.54 (m, 2 H) 1.63 (br dd, J=13.50, 7.04 Hz, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 4 H) 1.92 (br d, J=14.67 Hz, 2 H) 2.00 - 2.08 (m, 1 H) 2.17 (br dd, J=13.50, 5.87 Hz, 1 H) 2.64 (br d, J=7.04 Hz, 2 H) 2.82 (s, 3 H) 2.89 - 2.98 (m, 2 H) 3.47 (br d, J=12.33 Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 3.94 - 4.05 (m, 1 H) 4.36 - 4.46 (m, 1 H) 4.61 - 4.69 (m, 2 H) 7.22 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.39 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.47 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.51 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.18 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=2.35 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 579.8 [M+H]⁺

Ejemplo 240. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 240:

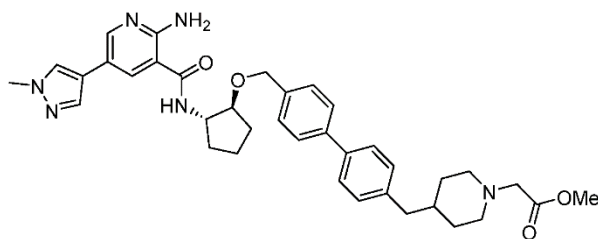


A una mezcla de producto intermedio 22 (30 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (22 mg, 0.16 mmol) en 0.4 ml de DMF se añadió 2-bromoetanol (6 µl, 0.08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 hr y luego se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 27 mg del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.26 (br d, J=13.50 Hz, 2 H) 1.56 - 1.74 (m, 4 H) 1.74 - 1.89 (m, 4 H) 2.04 (br dd, J=13.21, 6.16 Hz, 1 H) 2.20 (br dd, J=13.50, 7.04 Hz, 1 H) 2.64 (br d, J=7.04 Hz, 2 H) 2.77 (br t, J=12.62 Hz, 2 H) 3.05 - 3.13 (m, 2 H) 3.47 (br d, J=12.33 Hz, 2 H) 3.75 - 3.81 (m, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 4.01 - 4.07 (m, 1 H) 4.40 - 4.47 (m, 1 H) 4.62 - 4.72 (m, 2 H) 7.10 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 3 H) 7.27 - 7.33 (m, 2 H) 7.41 (br d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.87 - 7.90 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.23 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.60 (br s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 609.8 [M+H]⁺

Ejemplo 241. metil 2-(4-((4'-(((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamido)ciclopentil)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperidin-1-il)-acetato

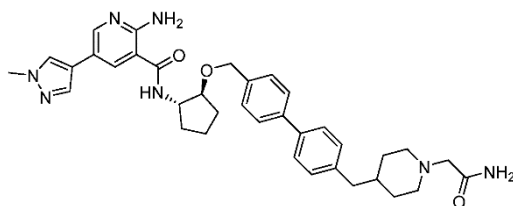
Usando el producto intermedio 22 y metil bromoacetato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 240.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.32 (br s, 2 H) 1.61 - 1.71 (m, 4 H) 1.79 - 1.89 (m, 4 H) 2.01 - 2.06 (m, 1 H) 2.20 (br dd, J=13.79, 6.75 Hz, 1 H) 2.66 (br s, 2 H) 2.85 (br s, 2 H) 3.49 (br s, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.01 (br s, 2 H) 4.02 - 4.06 (m, 1 H) 4.44 (br dd, J=11.15, 7.04 Hz, 1 H) 4.63 - 4.73 (m, 2 H) 7.11 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 4 H) 7.41 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.88 (s, 1 H) 8.02 - 8.04 (m, 1 H) 8.23 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 637.7 [M+H]⁺

Ejemplo 242. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

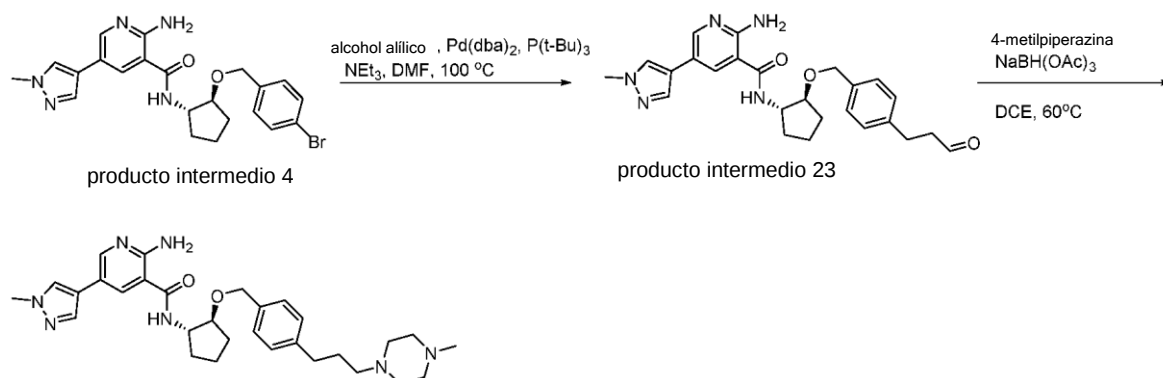
Usando el producto intermedio 22 y bromoacetamida, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 240.



MS (ESI, m/z): 622.8 [M+H]⁺

Ejemplo 243. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 243



Producto Intermedio 23.

Una mezcla de producto intermedio 4 (300 mg, 0.64 mmol), Pd(dba)₂ (7 mg, 0.01 mmol), P(t-bu)₃ (8 mg, 0.04 mmol) en DMF (3 ml) se desgacifó con nitrógeno y se añadieron TEA (0.133 ml, 0.96 mmol), alcohol alílico (0.11 ml, 1.28 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 1 h. Después de enfriar, la mezcla se particionó entre EA y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice con mezclas de Et₂O-hexano como eluyentes para dar 150 mg de sólido blancuzco.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.64 (br dd, J=13.21, 6.75 Hz, 1 H) 1.75 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 1.79 - 1.85 (m, 2 H) 1.94 - 2.04 (m, 3 H) 2.16 (br d, J=6.46 Hz, 1 H) 2.64 (br t, J=7.63 Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 3.02 - 3.07 (m, 2 H) 3.40 (br s, 2 H) 3.46 (br s, 4 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 - 4.00 (m, 1 H) 4.36 - 4.42 (m, 1 H) 4.54 - 4.65 (m, 3 H) 7.16 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.23 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 532.5 [M+H]⁺

Ejemplo 243. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

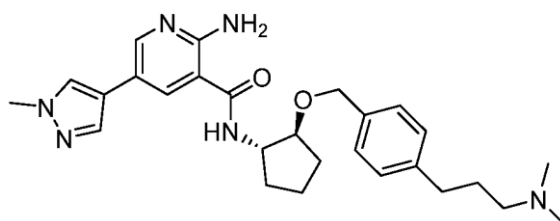
Usando el producto intermedio 23, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.64 (br dd, J=13.21, 6.75 Hz, 1 H) 1.75 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 1.79 - 1.85 (m, 2 H) 1.94 - 2.04 (m, 3 H) 2.16 (br d, J=6.46 Hz, 1 H) 2.64 (br t, J=7.63 Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 3.02 - 3.07 (m, 2 H) 3.40 (br s, 2 H) 3.46 (br s, 4 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 - 4.00 (m, 1 H) 4.36 - 4.42 (m, 1 H) 4.54 - 4.65 (m, 3 H) 7.16 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.23 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 532.4 [M+H]⁺

Ejemplo 244. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(dimetilamino)propil)bencil)oxi)-ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando el producto intermedio 23 y dimetilamina (50% in THF), se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 243.

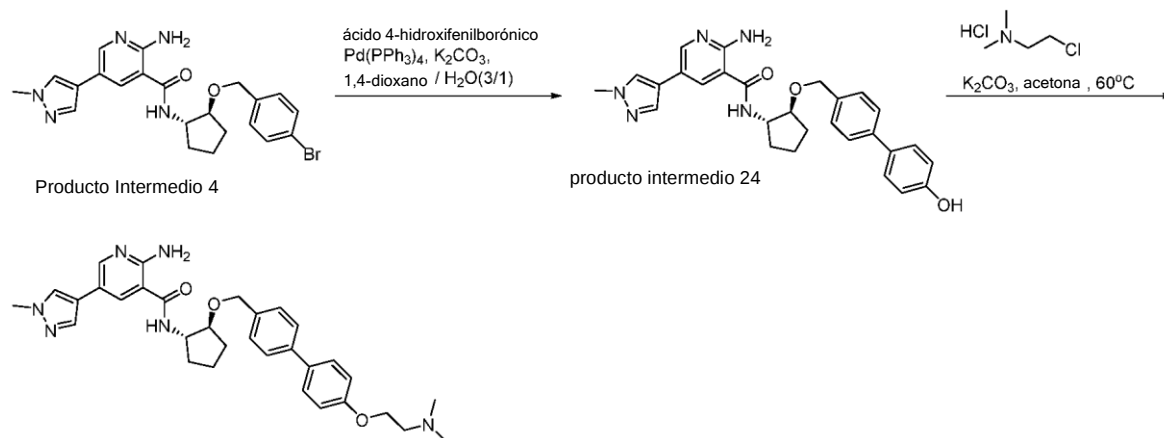


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.63 - 1.68 (m, 1 H) 1.73 - 1.78 (m, 1 H) 1.80 - 1.83 (m, 3 H) 1.96 - 2.05 (m, 3 H) 2.17 (br d, J=6.46 Hz, 1 H) 2.65 (br t, J=7.63 Hz, 2 H) 2.84 (s, 6 H) 3.06 - 3.14 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.98 (br s, 1 H) 4.39 (br s, 1 H) 4.55 - 4.67 (m, 3 H) 7.18 (br d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.29 (br d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.87 - 7.89 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.23 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 477.5 [M+H]⁺

Ejemplo 245. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 245



Producto Intermedio 24.

A una mezcla de producto intermedio 4 (300 mg, 0.64 mmol) y ácido (4-hidroxifenil)borónico (132 mg, 0.96 mmol) en 4 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K₂CO₃ (264 mg, 1.91 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. Después de concentrar al vacío, el material crudo se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice con mezclas de DCM-MeOH como eluyentes para dar 250 mg de sólido blancuzco.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.60 (br dd, J=13.21, 7.34 Hz, 1 H) 1.74 - 1.87 (m, 3 H) 2.04 (br dd, J=12.62, 7.34 Hz, 1 H) 2.10 - 2.20 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.92 - 4.00 (m, 1 H) 4.35 - 4.44 (m, 1 H) 4.57 (d, J=12.33 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=12.33 Hz, 2 H) 6.78 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.33 (t, J=9.10 Hz, 4 H) 7.43 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.15 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 484.3 [M+H]⁺

Ejemplo 245. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

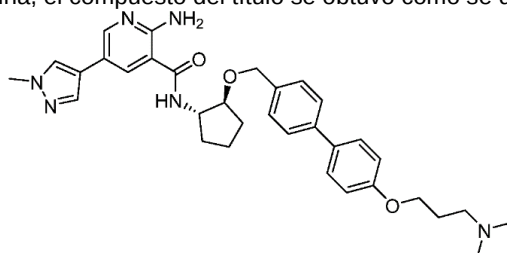
La mezcla de producto intermedio 24 (30 mg, 0.06 mmol) y K₂CO₃ (43 mg, 0.31 mmol) se calentó a 60 °C por 12 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 30 mg del compuesto del título

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.57 - 1.68 (m, 1 H) 1.81 (br d, J= 7.83 Hz, 3 H) 2.01 (br d, J=19.56 Hz, 1 H) 2.16 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 2.99 (s, 6 H) 3.61 (br s, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 3.99 (br s, 1 H) 4.37 (br d, J=3.52 Hz, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 7.05 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.38 (br d, J= 7.83 Hz, 2 H) 7.50 (br t, J=7.43 Hz, 3 H) 7.84 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.19 (br s, 1 H) 8.48 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 555.4 [M+H]⁺

Ejemplo 246. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(3-(dimetilamino)propoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

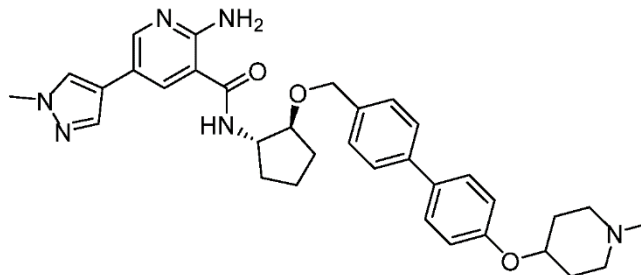
Usando (3-cloropropil)dimetilamina, el compuesto del título se obtuvo como se describió para el ejemplo 245.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (br dd, J=13.21, 7.34 Hz, 1 H) 1.73 - 1.86 (m, 3 H) 2.04 (br dd, J=12.91, 7.63 Hz, 1 H) 2.16 (br dd, J=13.21, 6.16 Hz, 1 H) 2.19 - 2.28 (m, 2 H) 2.94 (s, 6 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.93 - 4.05 (m, 1 H) 4.13 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 4.36 - 4.43 (m, 1 H) 4.58 - 4.68 (m, 2 H) 6.97 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.37 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.46 (t, J=8.51 Hz, 4 H) 7.82 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.17 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=1.76 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 569.4 [M+H]⁺

Ejemplo 247. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metilpiperidin-4-ilo)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

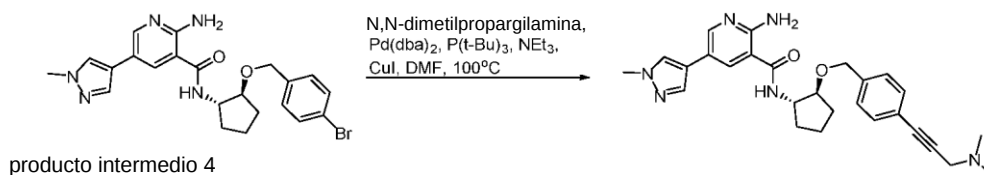
Usando 4-bromo-1-metilpiperidina, el compuesto del título se obtuvo como se describió para el ejemplo 245.



MS (ESI, m/z): 581.5 [M+H]⁺

Ejemplo 248. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-il)bencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 248

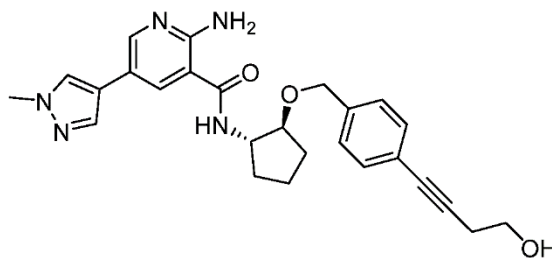


Una mezcla de producto intermedio 4 (40 mg, 0.09 mmol), Pd(dba)₂ (1 mg, 2 % molar), P(t-bu)₃ (1 mg, 6 % molar) in DMF (3 ml) se desgacifó con nitrógeno y se añadieron TEA (0.018 ml, 0.13 mmol), N,N-dimetilpropargilamina (0.016 ml, 0.17 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 12 hrs. Después de enfriar, la mezcla se particionó entre EA y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 10 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.63 (s, 2 H) 1.78 (br dd, J=14.28, 6.85 Hz, 2 H) 1.99 (br dd, J=12.91, 6.65 Hz, 1 H) 2.09 - 2.18 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 3.12 - 3.18 (m, 1 H) 3.32 - 3.34 (m, 4 H) 3.42 - 3.50 (m, 2 H) 3.58 (br d, J=7.04 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.32 - 4.42 (m, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 7.27 - 7.40 (m, 4 H) 7.76 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 473.4 [M+H]⁺

Ejemplo 249. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(4-hidroxibut-1-yn-1-il)bencil)oxi)-ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

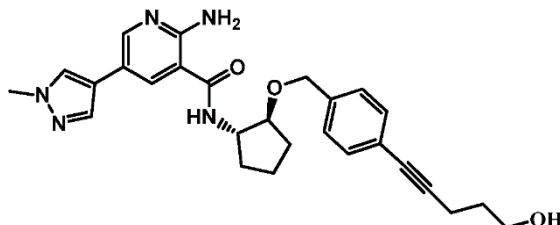
Usando 3-butin-1-ol, el compuesto del título se obtuvo como se describió para el ejemplo 248.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (br dd, J=13.21, 7.34 Hz, 1 H) 1.70 - 1.77 (m, 1 H) 1.77 - 1.84 (m, 3 H) 2.01 (br dd, J=12.62, 7.34 Hz, 1 H) 2.15 (br dd, J=13.21, 6.16 Hz, 1 H) 2.57 (t, J=6.75 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.75 Hz, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.32 - 4.40 (m, 1 H) 4.54 - 4.63 (m, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 4 H) 7.87 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.23 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=1.76 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 460.6 [M+H]⁺

Ejemplo 250. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(5-hidroxipent-1-yn-1-il)-bencil)oxi)-ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando 4-pentin-1-ol, el compuesto del título se obtuvo como se describió para el ejemplo 248.

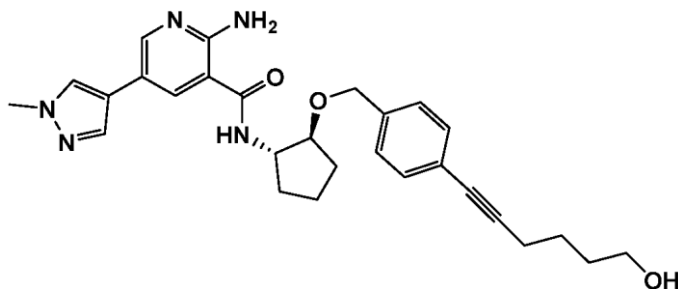


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (br dd, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 1.69 - 1.78 (m, 3 H) 1.78 - 1.86 (m, 2 H) 2.01 (br dd, J=12.91, 7.63 Hz, 1 H) 2.16 (br d, J=5.87 Hz, 1 H) 2.45 (t, J=7.04 Hz, 2 H) 3.66 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 3.88 - 4.00 (m, 4 H) 4.31 - 4.41 (m, 1 H) 4.51 - 4.65 (m, 2 H) 7.26 (s, 4 H) 7.87 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.23 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 474.2 [M+H]⁺

Ejemplo 251. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(6-hidroxihex-1-yn-1-il)bencil)oxi)-ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando 5-hexyn-1-ol, el compuesto del título se obtuvo como se describió para el ejemplo 248.

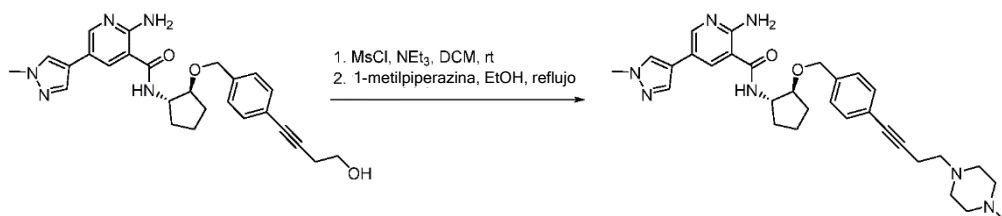


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.00 - 0.00 (m, 1 H) 1.54 - 1.69 (m, 8 H) 1.72 - 1.78 (m, 1 H) 1.78 - 1.86 (m, 3 H) 1.91 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 1.97 - 2.05 (m, 1 H) 2.12 - 2.20 (m, 1 H) 2.24 - 2.30 (m, 2 H) 2.32 (br d, J=3.52 Hz, 1 H) 2.40 (t, J=7.04 Hz, 1 H) 2.45 (t, J=6.75 Hz, 1 H) 2.43 - 2.43 (m, 1 H) 3.55 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 3.56 - 3.60 (m, 1 H) 3.94 (d, J=1.17 Hz, 3 H) 4.35 - 4.41 (m, 2 H) 4.43 (t, J=6.46 Hz, 1 H) 4.54 - 4.65 (m, 2 H) 4.68 - 4.68 (m, 1 H) 4.69 - 4.69 (m, 1 H) 7.26 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 7.87 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.19 - 8.26 (m, 1 H) 8.48 - 8.53 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 488.3 [M+H]⁺

Ejemplo 252. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-yn-1-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 252



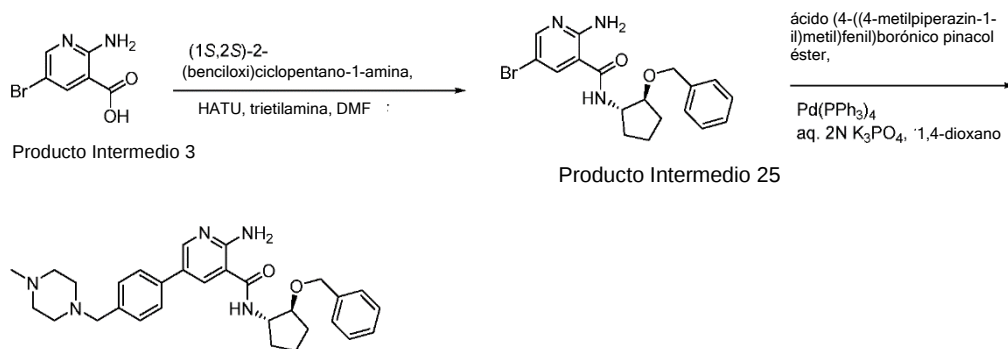
A una mezcla del compuesto 249 (30 mg, 0.07 mmol) y trietilamina (27 µL, 0.2 mmol) en DCM (0.3 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (12 µL, 0.16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Después de completar la conversión, el compuesto volátil se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se diluyó con EtOH (0.3 mL) y se añadió 1-metilpiperazina (16 µL, 0.13 mmol). La mezcla se sometió a reflujo por 2 hrs. Después de enfriar, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 20 mg del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.63 (br dd, J=13.21, 6.75 Hz, 1 H) 1.75 (br d, J=5.28 Hz, 1 H) 1.80 - 1.84 (m, 2 H) 1.98 - 2.02 (m, 1 H) 2.16 (br dd, J=13.79, 6.75 Hz, 1 H) 2.78 (br s, 2 H) 2.89 - 2.93 (m, 3 H) 3.44 (br s, 4 H) 3.55 (br s, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.95 - 3.99 (m, 1 H) 4.38 (br dd, J=11.15, 7.04 Hz, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 4 H) 7.88 (s, 1 H)

8.02 (s, 1 H) 8.23 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 542.5 $[M+H]^+$

Ejemplo 253. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 253:



Producto Intermedio 25.

A una mezcla de producto intermedio 3 (300 mg, 1.38 mmol) y trietilamina (168 mg, 1.66 mmol) en 7 ml de DMF se añadió HATU (524 mg, 1.66 mmol) seguido por (1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentano-1-amina (263 mg, 1.38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 326 mg de sólido blancuzco.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (dt, $J=13.99$, 6.90 Hz, 1 H) 1.72 - 1.82 (m, 2 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 1.92 - 2.01 (m, 2 H) 2.22 - 2.34 (m, 1 H) 3.79 - 3.88 (m, 1 H) 4.32 (dd, $J=7.04$, 4.70 Hz, 1 H) 4.56 - 4.68 (m, 2 H) 5.81 (br d, $J=6.65$ Hz, 1 H) 6.35 (br s, 2 H) 7.26 - 7.38 (m, 4 H) 7.53 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 390.2/392.2 $[M+H]^+$

Ejemplo 253. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

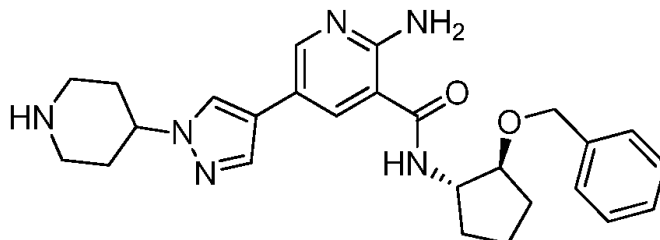
A una mezcla de producto intermedio 25 (40 mg, 0.1 mmol) y ácido 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilborónico pinacol éster (51 mg, 0.16 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano se añadió 0.15 ml de ac. K_3PO_4 2N seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0.007 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 23 mg del compuesto del título.

1H NMR (400 MHz, $METANOL-d_4$) δ ppm 1.57 (br dd, $J=13.30$, 7.04 Hz, 1 H) 1.66 - 1.87 (m, 3 H) 1.97 (dt, $J=13.01$, 6.60 Hz, 1 H) 2.13 (br dd, $J=13.11$, 6.85 Hz, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 3.44 - 3.62 (m, 4 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 6.25 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.35 (m, 5 H) 7.43 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H) 8.08 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 500.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 254. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

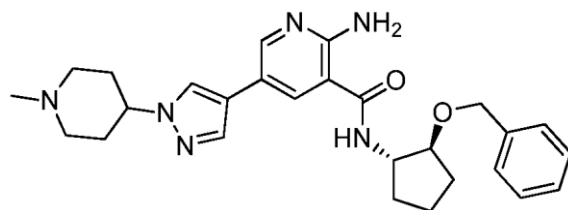
Usando ácido (1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 201.



MS (ESI, m/z): 461.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 255. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

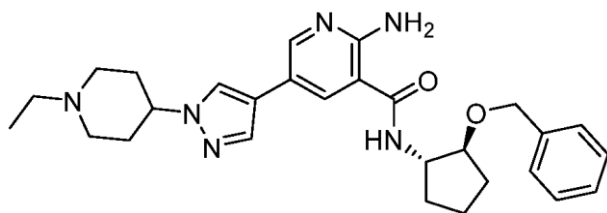
Usando ácido (1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



5

10 MS (ESI, m/z): 475.3 [M+H]⁺**Ejemplo 256. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida**

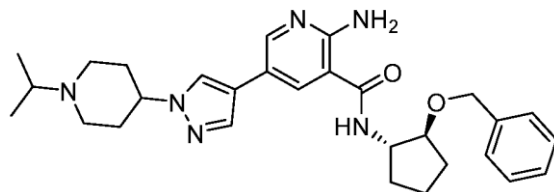
15 Usando ácido (1-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



20

25 MS (ESI, m/z): 489.3 [M+H]⁺**Ejemplo 257. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida**

30 Usando ácido (1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



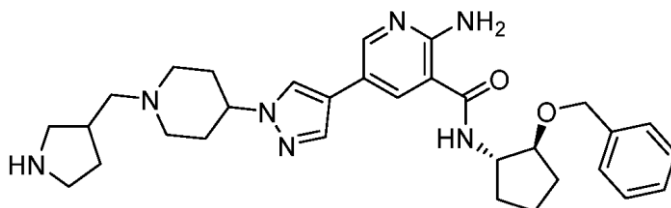
35

MS (ESI, m/z): 503.3 [M+H]⁺**Ejemplo 258. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-(pirrolidin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida**

40

Usando ácido (1-(1-(pirrolidin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

45



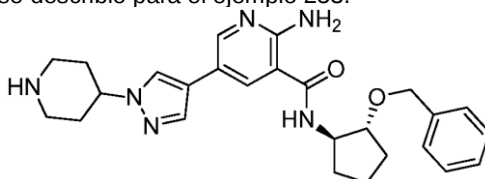
50

MS (ESI, m/z): 544.3 [M+H]⁺**Ejemplo 259. 2-amino-N-((1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida**

55

Usando (1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentan-1-amina y ácido (1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

60

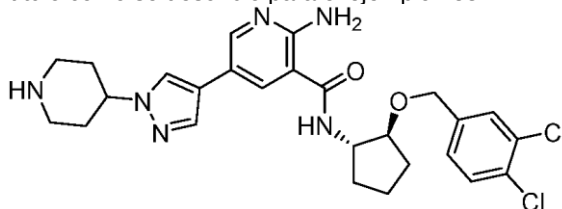


65

MS (ESI, m/z): 461.3 [M+H]⁺

Ejemplo 260. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

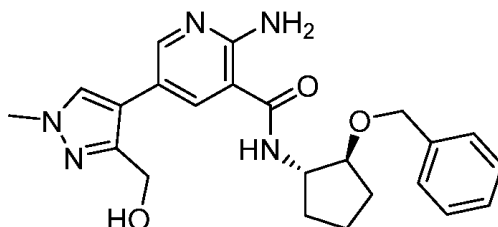
Usando (1S,2S)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 529.2 [M+H]⁺

Ejemplo 261. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-(hidroximet-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

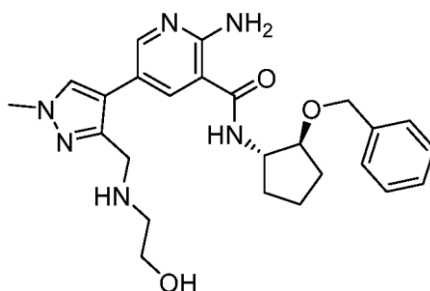
Usando ácido (3-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 422.2 [M+H]⁺

Ejemplo 262. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-(((2-hidroxi-etil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

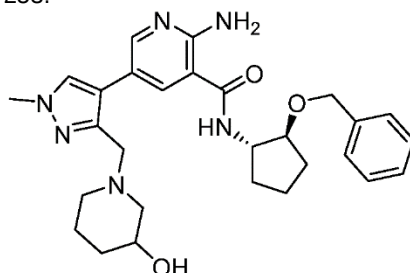
Usando ácido (3-(((2-hidroxi-etil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 465.3 [M+H]⁺

Ejemplo 263. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

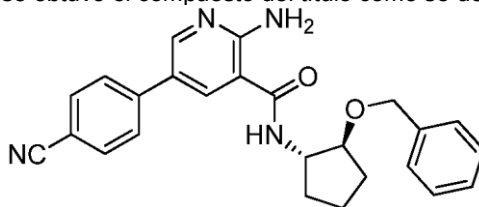
Usando ácido (3-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 505.3 [M+H]⁺

Ejemplo 264. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-cianofenil)-nicotinamida

Usando ácido (4-cianofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

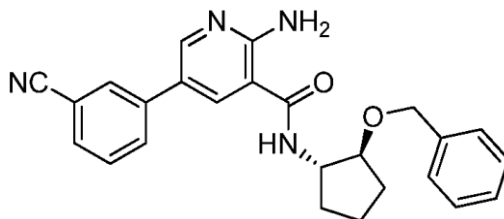


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.59 (m, 2 H) 1.65 (m, 4 H) 2.10 (m, 2 H) 2.24 (m, 1 H) 4.17 (br d, J=7.04 Hz, 1 H) 4.28 (br d, J=7.04 Hz, 1 H) 4.43 - 4.54 (m, 1 H) 4.56 - 4.67 (m, 2 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.19 - 7.24 (m, 2 H) 7.35 (br d, J=7.43 Hz, 2 H) 7.64 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.73 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 - 7.91 (m, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.58 (br s, 2 H) 11.76 - 11.97 (m, 2 H);

MS (ESI, m/z): 413.2 [M+H]⁺

Ejemplo 265. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-cianofenil)-nicotinamida

Usando ácido (3-cianofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

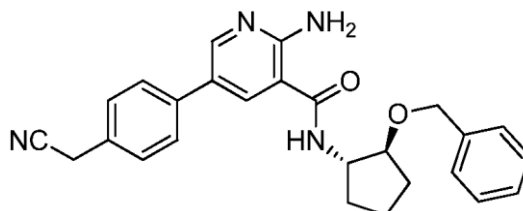


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.54 - 1.70 (m, 2 H) 1.70 - 1.95 (m, 4 H) 2.07 (br s, 2 H) 2.23 (br s, 2 H) 4.08 (br d, J=5.87 Hz, 1 H) 4.33 (br s, 1 H) 4.61 (q, J=11.74 Hz, 2 H) 7.14 - 7.20 (m, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.53 - 7.63 (m, 1 H) 7.70 (br d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.75 (br d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.87 (br s, 2 H) 11.40 - 11.54 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 413.2 [M+H]⁺

Ejemplo 266. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-(cianometil)fenil)nicotinamida

Usando ácido (4-(cianometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

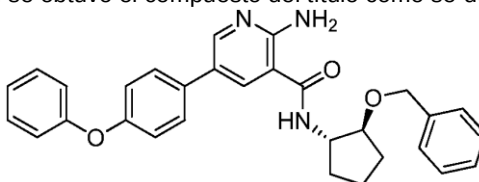


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.54 - 1.64 (m, 1 H) 1.70 (br s, 1 H) 1.83 (br s, 2 H) 1.97 - 2.05 (m, 2 H) 3.11 (br s, 1 H) 3.79 (s, 2 H) 4.35 (br s, 1 H) 4.64 (s, 2 H) 7.14 (br s, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 3 H) 7.39 (br t, J=7.83 Hz, 2 H) 7.55 (br d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 8.00 (br s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.55 - 8.67 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 427.2 [M+H]⁺

Ejemplo 267. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-fenoxifenil)nicotinamida

Usando ácido (4-fenoxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

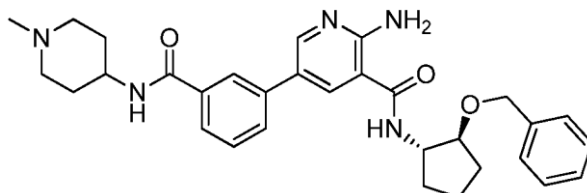


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.23 (m, 2 H) 1.56 (m, 2 H) 1.75 (m, 4 H) 2.07 (br s, 2 H) 2.24 (br s, 2 H) 4.12 (br d, J=5.87 Hz, 1 H) 4.29 (br s, 1 H) 4.56 - 4.66 (m, 2 H) 7.04 (br t, J=6.85 Hz, 3 H) 7.17 (br d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 4 H) 7.30 - 7.39 (m, 3 H) 7.39 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.45 (br s, 2 H) 11.28 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 480.2 [M+H]⁺

Ejemplo 268. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida

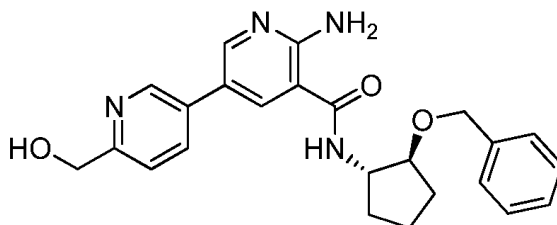
Usando ácido 3-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺

Ejemplo 269. 6-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6'-(hidroximetil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

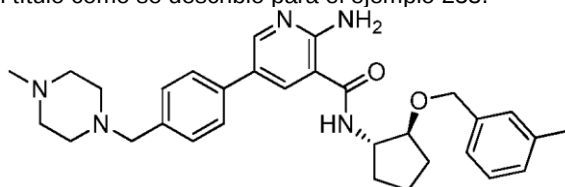
Usando ácido (6-(hidroximetil)piridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 420.2 [M+H]⁺

Ejemplo 270. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

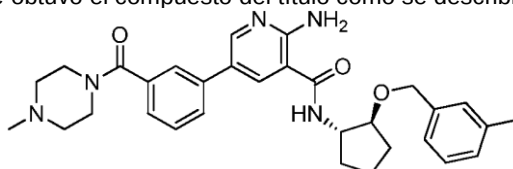
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 4-ácido ((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 514.3 [M+H]⁺

Ejemplo 271. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

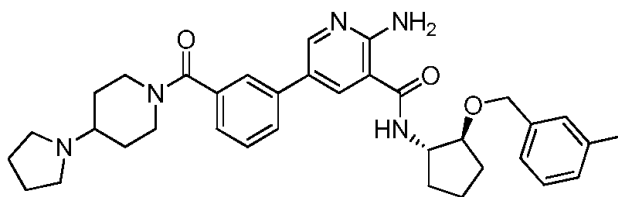
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (4-metilpiperazin-1-il)(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺

Ejemplo 272. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

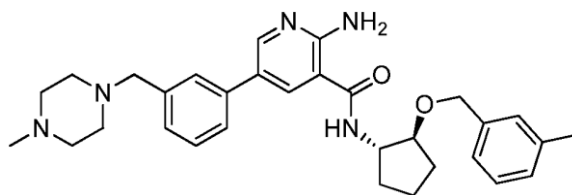
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 582.3 [M+H]⁺

Ejemplo 273. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

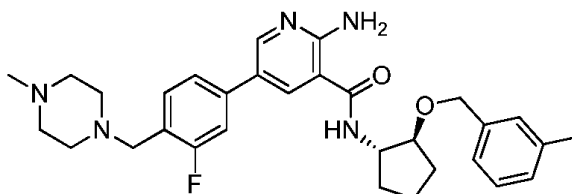
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)bencil)piperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 514.3 [M+H]⁺

Ejemplo 274. 2-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

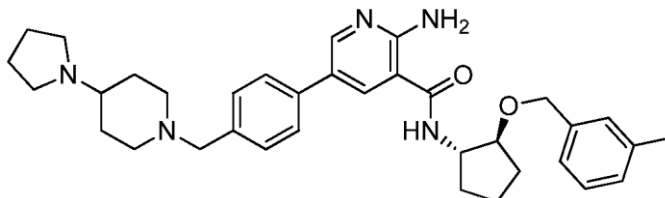
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 532.3 [M+H]⁺

Ejemplo 275. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

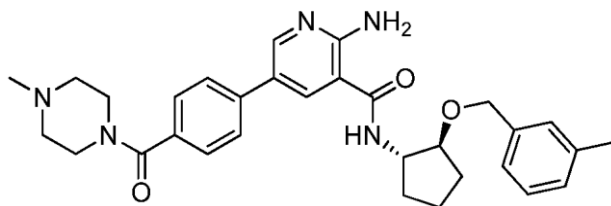
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 4-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 568.4 [M+H]⁺

Ejemplo 276. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

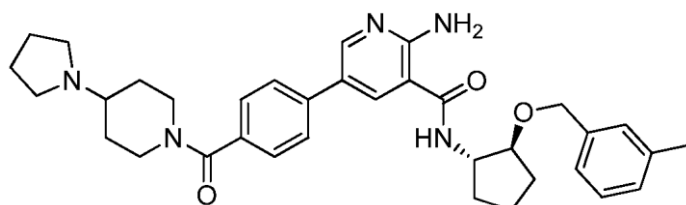
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺

Ejemplo 277. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

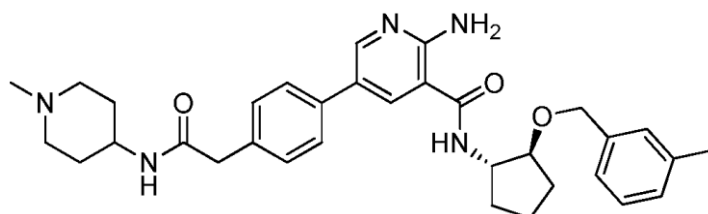
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 582.3 [M+H]⁺

Ejemplo 278. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)fenil)nicotinamida

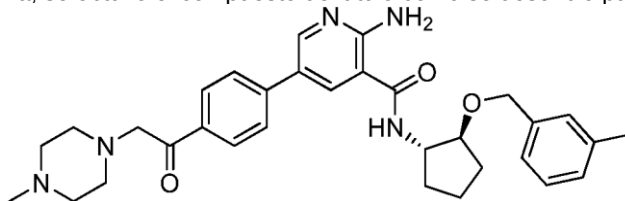
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y N-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 556.3 [M+H]⁺

Ejemplo 279. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)fenil)nicotinamida

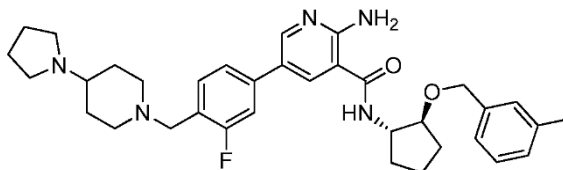
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 542.3 [M+H]⁺

Ejemplo 280. 2-amino-5-(3-fluoro-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

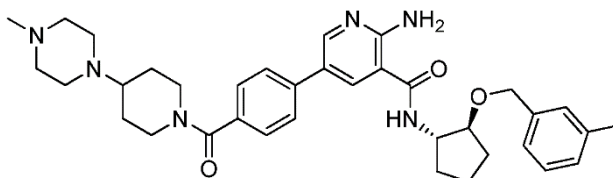
(1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-4-(pirrolidin-1-il)piperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 586.4 [M+H]⁺

Ejemplo 281. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

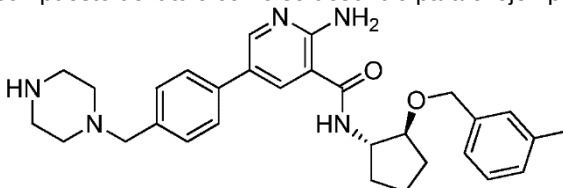
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 611.4 [M+H]⁺

Ejemplo 282. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinamida

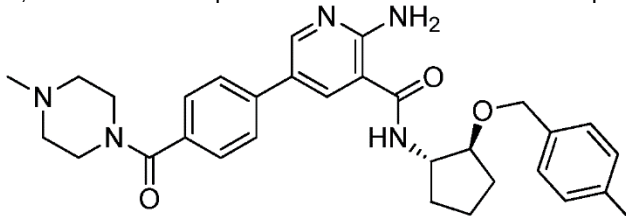
Usando (1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 500.3 [M+H]⁺

Ejemplo 283. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

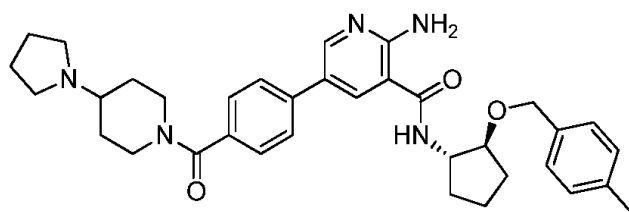
Usando (1S,2S)-2-((4-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺

Ejemplo 284. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

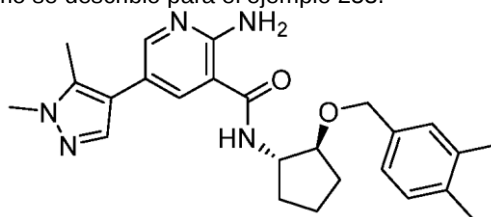
Usando (1S,2S)-2-((4-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 582.3 [M+H]⁺

Ejemplo 285. 2-amino-5-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

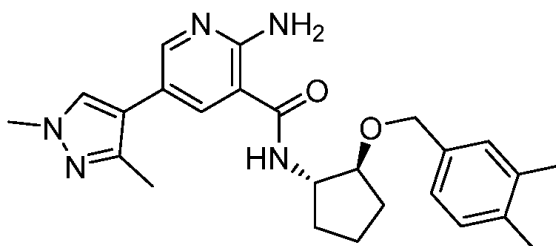
Usando ácido (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 434.3 [M+H]⁺

Ejemplo 286. 2-amino-5-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

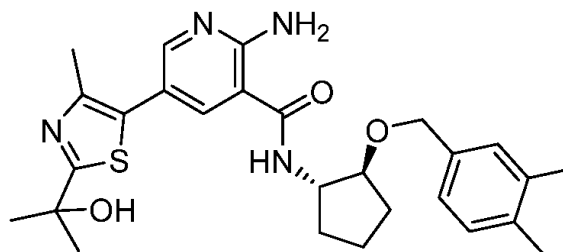
Usando ácido (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 434.3 [M+H]⁺

Ejemplo 287. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metiltiazol-5-il)nicotinamida

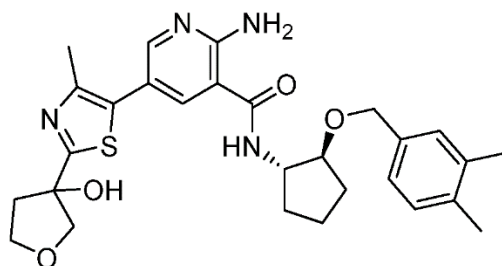
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metiltiazol-5-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 495.2 [M+H]⁺

Ejemplo 288. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-4-metiltiazol-5-il)nicotinamida

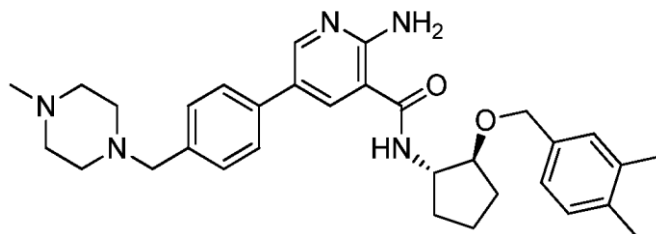
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (2-(3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-4-metiltiazol-5-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 523.2 [M+H]⁺

Ejemplo 289. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

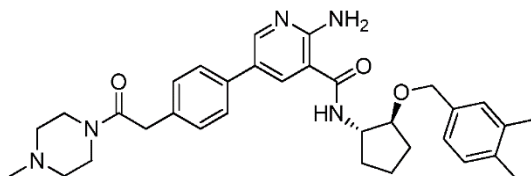
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺

Ejemplo 290. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenil)nicotinamida

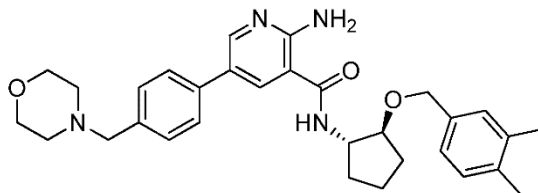
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etan-1-ona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 556.3 [M+H]⁺

Ejemplo 291. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida

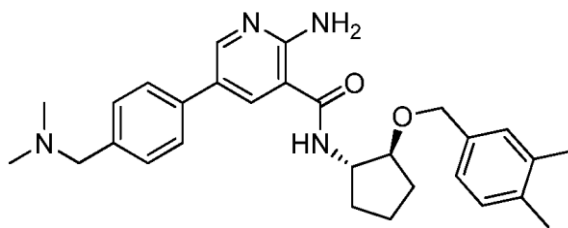
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 515.3 [M+H]⁺

Ejemplo 292. 2-amino-5-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-((dimetilamino)metil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

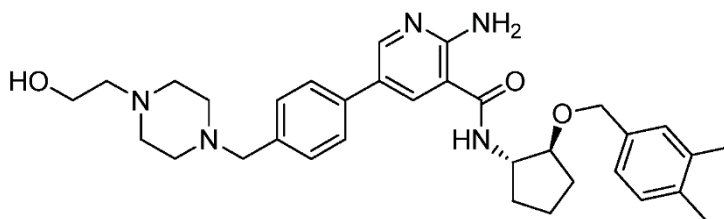


5

10 MS (ESI, m/z): 473.3 [M+H]⁺

Ejemplo 293. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

15 Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperazin-1-il)etan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



20

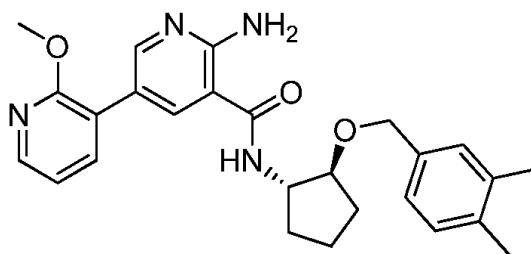
25

MS (ESI, m/z): 558.3 [M+H]⁺

Ejemplo 294. 6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-2'-metoxi-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

30

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



35

40

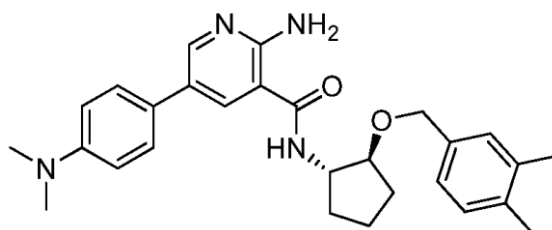
MS (ESI, m/z): 447.2 [M+H]⁺

45

Ejemplo 295. 2-amino-5-(4-(dimetilamino)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

50



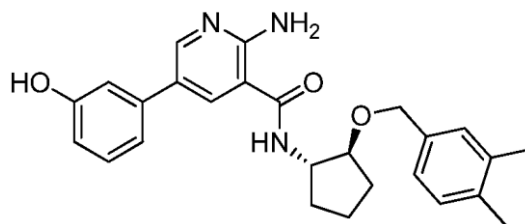
55

60 MS (ESI, m/z): 459.3 [M+H]⁺

Ejemplo 296. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-hidroxifenil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3-hidroxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

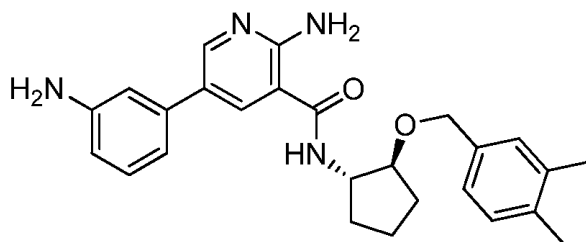
65



5

10 MS (ESI, m/z): 432.2 [M+H]⁺**Ejemplo 297. 2-amino-5-(3-aminofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)-oxi)ciclopentil)nicotinamida**

15 Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3-aminofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



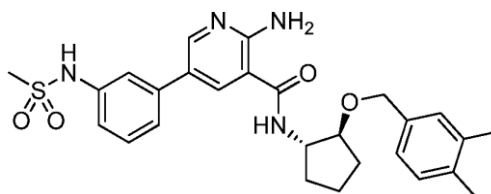
20

25

MS (ESI, m/z): 431.2 [M+H]⁺**Ejemplo 298. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(metilsulfonamido)fenil)nicotinamida**

30

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3-(metilsulfonamido)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



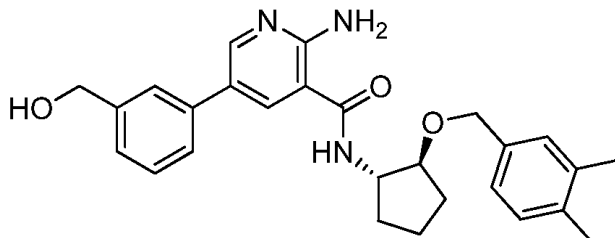
35

40

MS (ESI, m/z): 509.2 [M+H]⁺**Ejemplo 299. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(hidroximetil)fenil)nicotinamida**

45

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



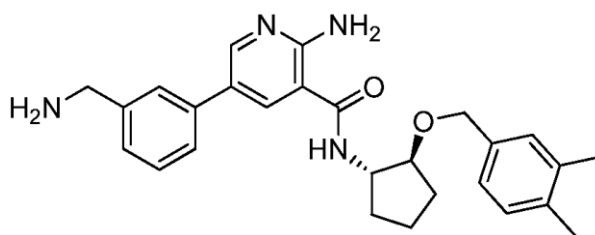
50

55

60 MS (ESI, m/z): 446.2 [M+H]⁺**Ejemplo 300. 2-amino-5-(3-(aminometil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida**

65

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3-(aminometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

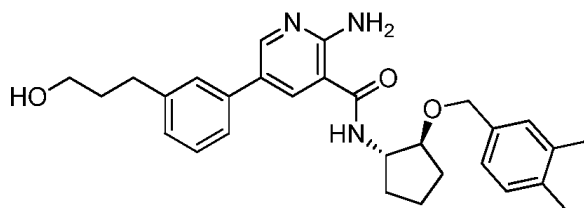


5

10 MS (ESI, m/z): 445.3 [M+H]⁺**Ejemplo 301. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(3-hidroxiropfenil)nicotinamida**

15

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3-(3-hidroxiropfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

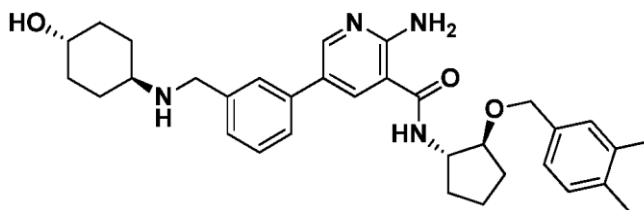


20

25 MS (ESI, m/z): 474.3 [M+H]⁺**Ejemplo 302. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)fenil)nicotinamida**

30

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (1R,4R)-4-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)amino)ciclohexan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



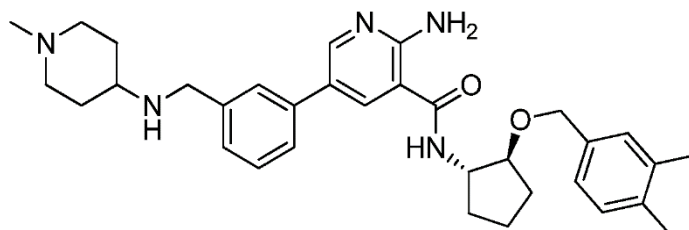
35

40

MS (ESI, m/z): 543.3 [M+H]⁺**Ejemplo 303. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)nicotinamida**

45

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-metil-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



50

55

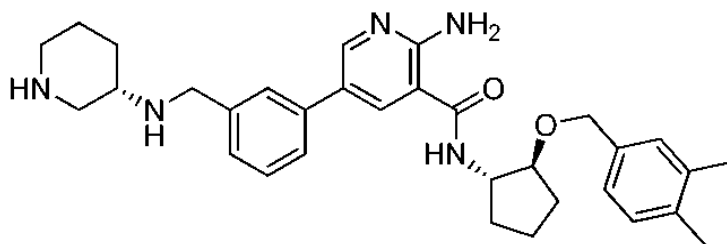
MS (ESI, m/z): 542.3 [M+H]⁺

60

Ejemplo 304. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(((S)-piperidin-3-il)amino)metil)fenil)nicotinamida

65

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (S)-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

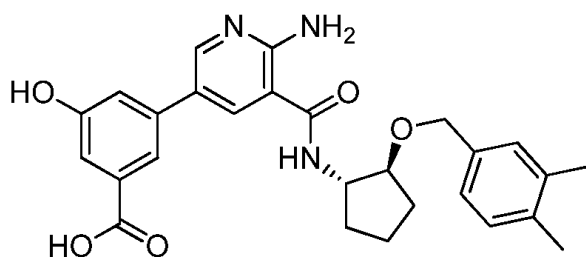


5

10 MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺

Ejemplo 305. ácido 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-carbamoil)piridin-3-il)-5-hidroxibenzoico

15 Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 3-borono-5-hidroxibenzoico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



20

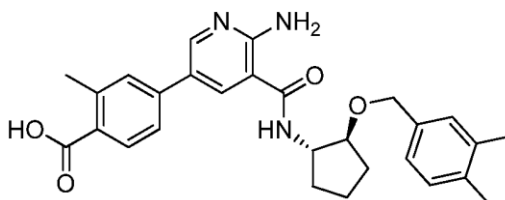
25

MS (ESI, m/z): 476.2 [M+H]⁺

30 **Ejemplo 306. ácido 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-carbamoil)piridin-3-il)-2-metilbenzoico**

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-borono-2-metilbenzoico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

35



40

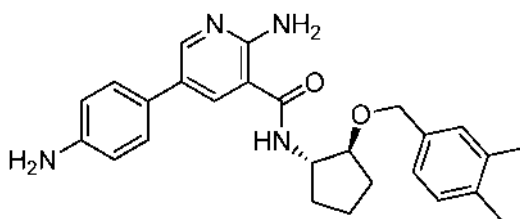
MS (ESI, m/z): 474.2 [M+H]⁺

45

Ejemplo 307. 2-amino-5-(4-aminofenil)-N-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)-oxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-aminofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.

50



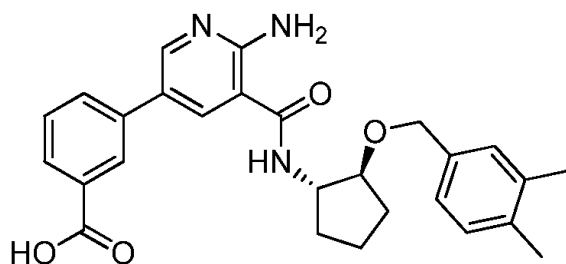
55

60

MS (ESI, m/z): 431.2 [M+H]⁺

Ejemplo 308. ácido 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-carbamoil)piridin-3-il)benzoico

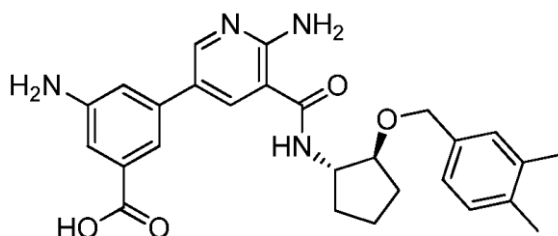
65 Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 3-boronobenzoico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 460.2 [M+H]⁺

Ejemplo 309. ácido 3-amino-5-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)-ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico

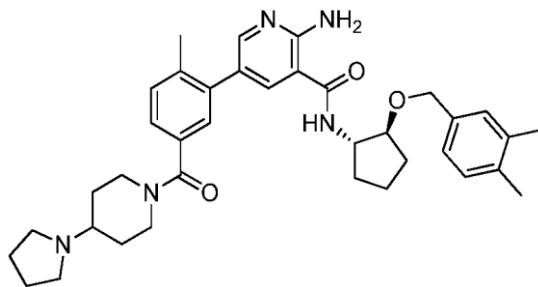
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 3-amino-5-boronobenzoico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 475.2 [M+H]⁺

Ejemplo 310. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-metil-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

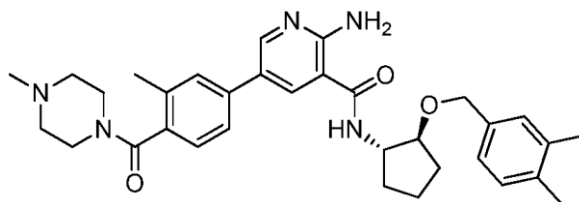
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 610.4 [M+H]⁺

Ejemplo 311. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-metil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

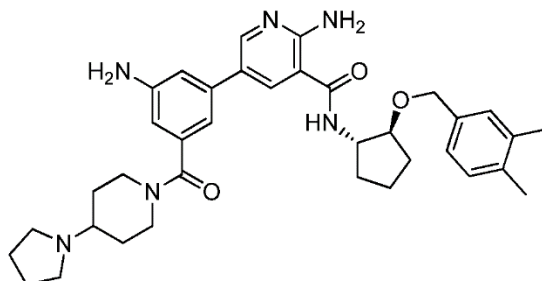
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 556.3 [M+H]⁺

Ejemplo 312. 2-amino-5-(3-amino-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

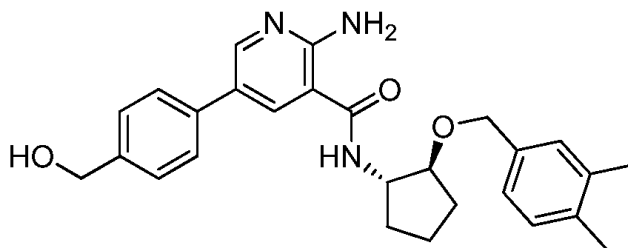
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (3-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)fenil)(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 611.4 [M+H]⁺

Ejemplo 313. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida

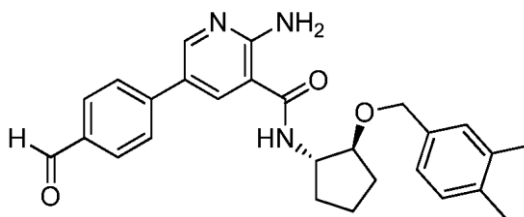
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 446.2 [M+H]⁺

Ejemplo 314. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-formilfenil)nicotinamida

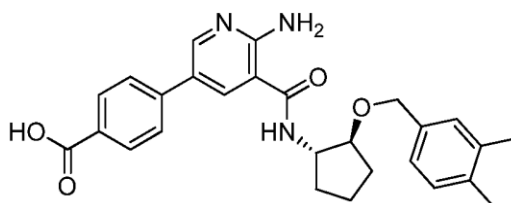
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-formilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 444.2 [M+H]⁺

Ejemplo 315. ácido 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-carbamoil)piridin-3-il)benzoico

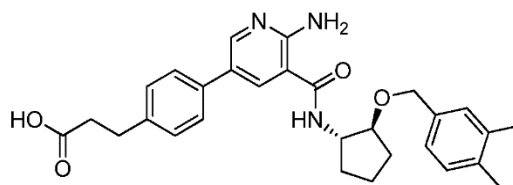
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 4-boronobenzoico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 460.2 [M+H]⁺

Ejemplo 316. ácido 3-(4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)-ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)propanoico

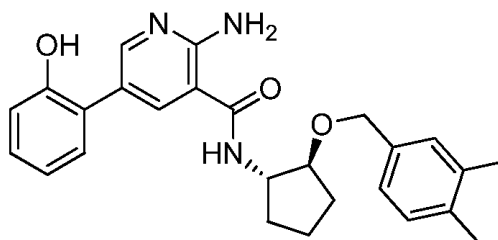
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 3-(4-boronofenil)propanoico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 488.3 [M+H]⁺

Ejemplo 317. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-hidroxifenil)nicotinamida

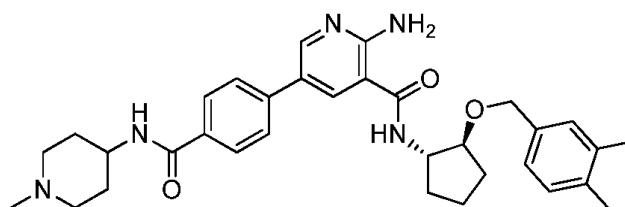
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (2-hidroxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 432.22 [M+H]⁺

Ejemplo 318. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida

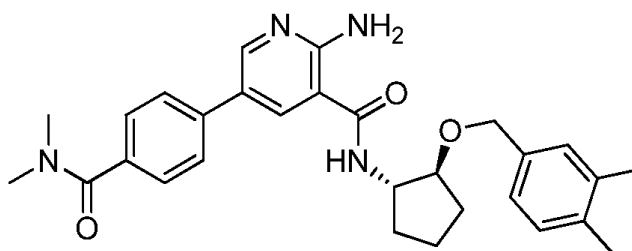
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 556.3 [M+H]⁺

Ejemplo 319. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)nicotinamida

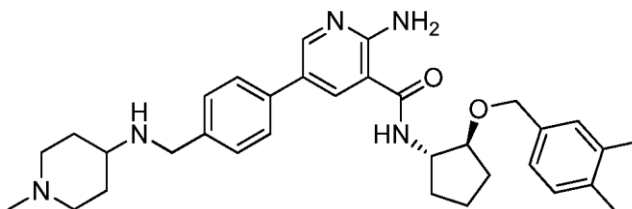
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-(dimetilcarbamoil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 487.3 [M+H]⁺

Ejemplo 320. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)nicotinamida

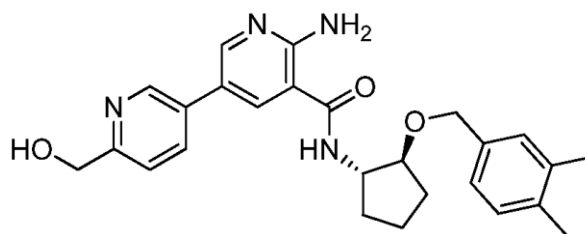
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 542.3 [M+H]⁺

Ejemplo 321. 6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-6'-(hidroximetil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

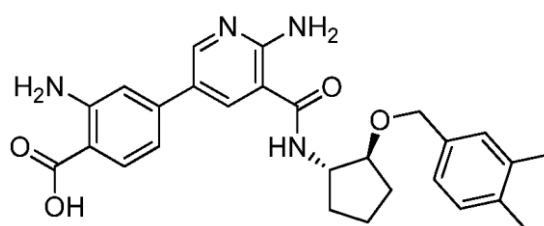
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (6-(hidroximetil)piridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 447.2 [M+H]⁺

Ejemplo 322. ácido 2-amino-4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)-ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico

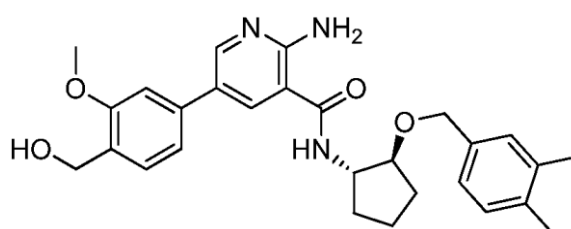
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido 2-amino-4-boronobenzoico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 475.2 [M+H]⁺

Ejemplo 323. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)-3-metoxifenil)nicotinamida

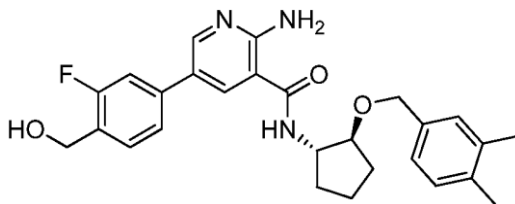
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 476.3 [M+H]⁺

Ejemplo 324. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida

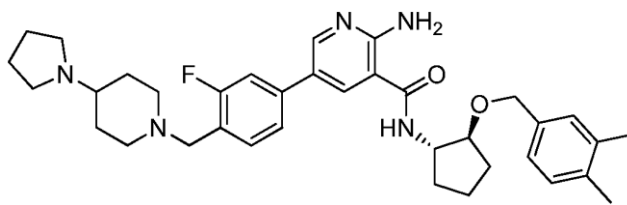
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 464.2 [M+H]⁺

Ejemplo 325. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-fluoro-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

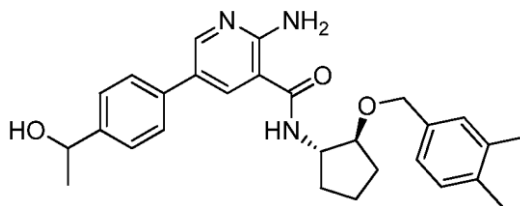
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-4-(pirrolidin-1-il)piperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 600.4 [M+H]⁺

Ejemplo 326. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(1-hidroxietil)fenil)nicotinamida

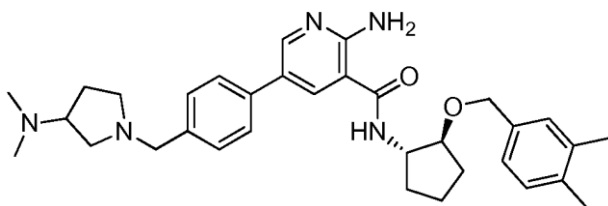
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-(1-hidroxietil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 460.3 [M+H]⁺

Ejemplo 327. 2-amino-5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

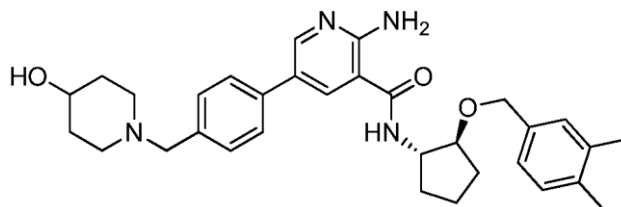
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 542.3 [M+H]⁺

Ejemplo 328. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

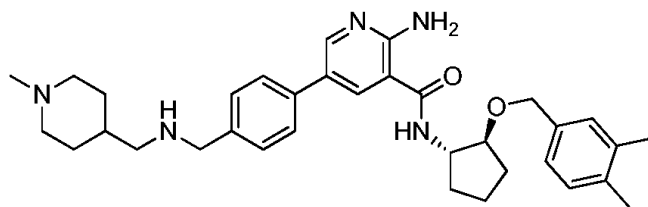
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-4-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 529.3 [M+H]⁺

Ejemplo 329. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)metil)fenil)nicotinamida

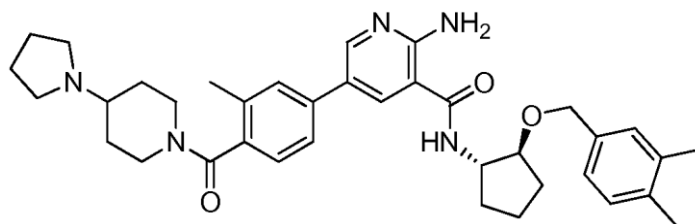
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)metanamina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 556.4 [M+H]⁺

Ejemplo 330. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-metil-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

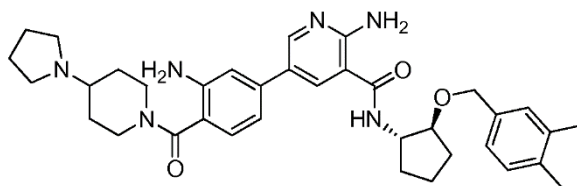
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 610.4 [M+H]⁺

Ejemplo 331. 2-amino-5-(3-amino-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

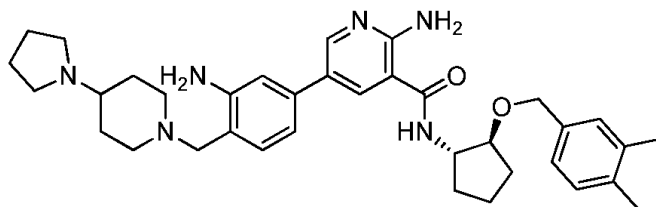
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (2-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metanona, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 611.4 [M+H]⁺

Ejemplo 332. 2-amino-5-(3-amino-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

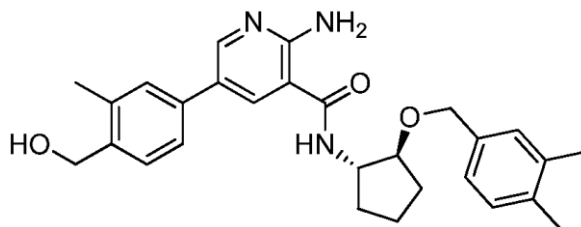
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 2-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 597.4 [M+H]⁺

Ejemplo 333. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)-3-metilfenil)nicotinamida

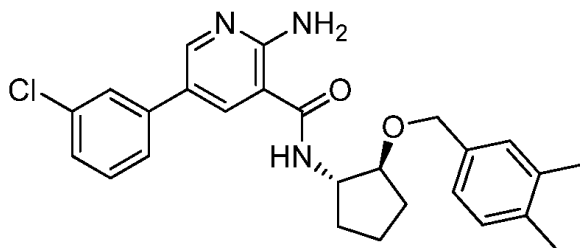
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 460.3 [M+H]⁺

Ejemplo 334. 2-amino-5-(3-clorofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

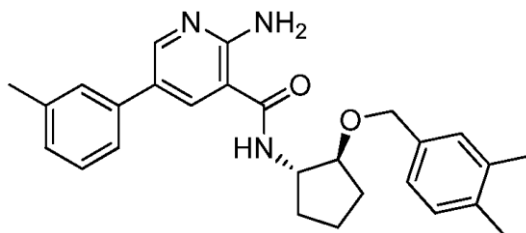
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3-clorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 450 [M+H]⁺

Ejemplo 335. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(m-tolil)nicotinamida

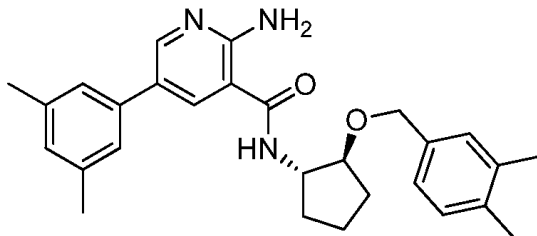
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido m-tolilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 430.2 [M+H]⁺

Ejemplo 336. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3,5-dimetilfenil)nicotinamida

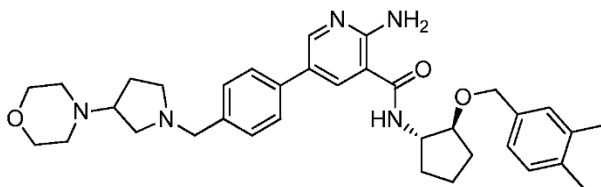
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3,5-dimetilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 444.3 [M+H]⁺

Ejemplo 337. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-morfolinopirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

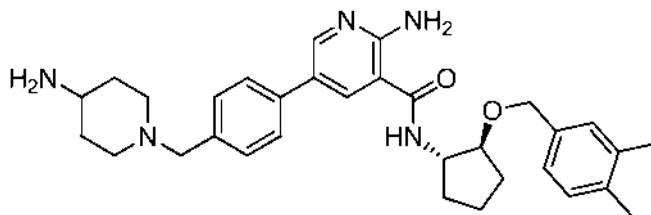
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 4-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-il)morfolina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 584.4 [M+H]⁺

Ejemplo 338. 2-amino-5-(4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

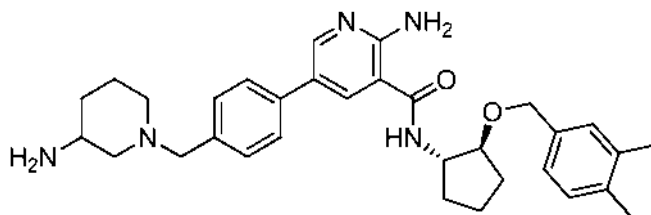
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-4-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺

Ejemplo 339. 2-amino-5-(4-((3-aminopiperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

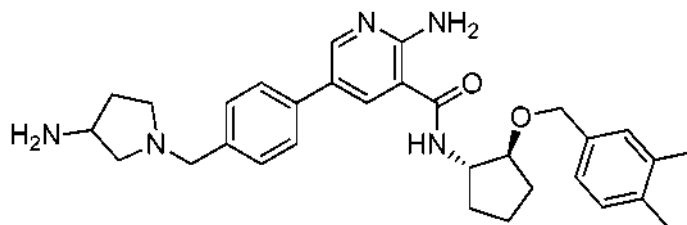
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H]⁺

Ejemplo 340. 2-amino-5-(4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

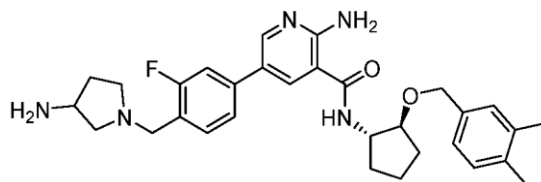
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 514.3 [M+H]⁺

Ejemplo 341. 2-amino-5-(4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

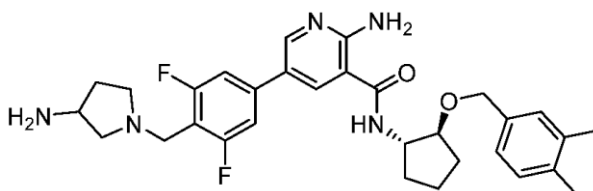
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 532.3 [M+H]⁺

Ejemplo 342. 2-amino-5-(4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-3,5-difluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

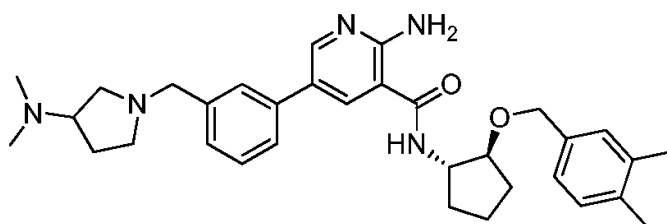
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 550.3 [M+H]⁺

Ejemplo 343. 2-amino-5-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

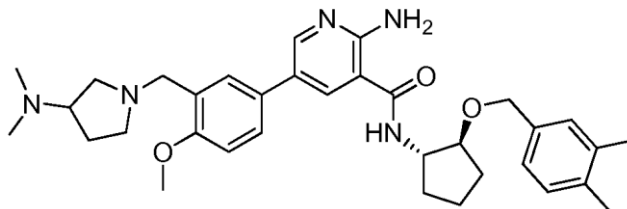
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y N,N-dimetil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 542.3 [M+H]⁺

Ejemplo 344. 2-amino-5-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-4-metoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

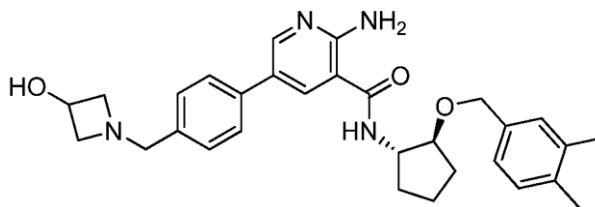
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 572.4 [M+H]⁺

Ejemplo 345. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)fenil)nicotinamida

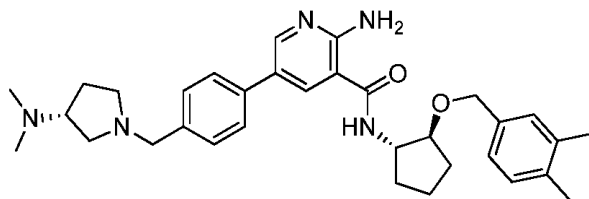
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidín-3-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 501.3 [M+H]⁺

Ejemplo 346. 2-amino-5-(4-(((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

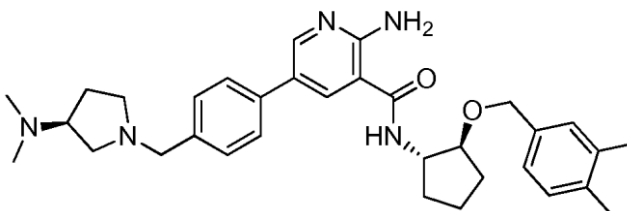
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (R)-N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 542.3 [M+H]⁺

Ejemplo 347. 2-amino-5-(4-(((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

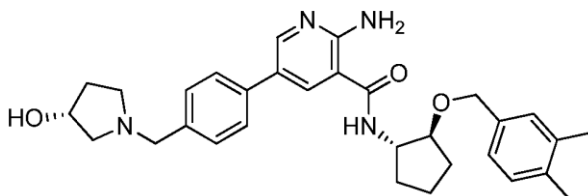
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (S)-N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 542.3 [M+H]⁺

Ejemplo 348. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

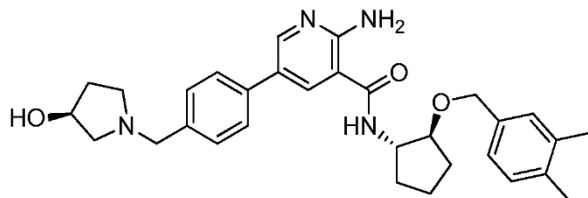
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (R)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 515.3 [M+H]⁺

Ejemplo 349. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

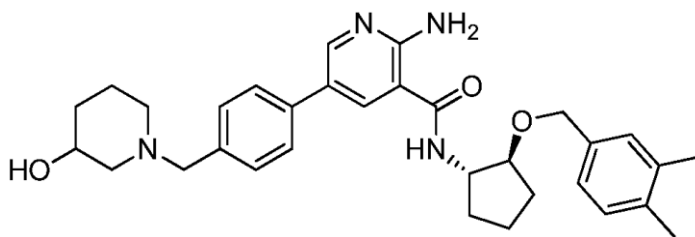
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y (S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 515.3 [M+H]⁺

Ejemplo 350. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

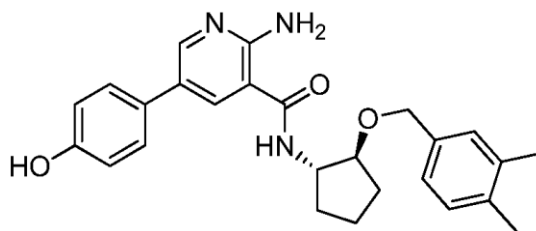
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 529.3 [M+H]⁺

Ejemplo 351. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-hidroxifenil)nicotinamida

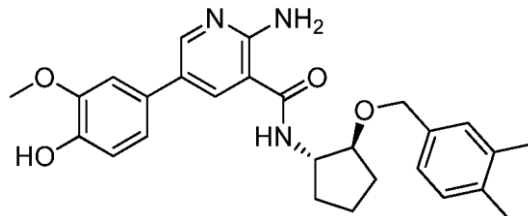
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-hidroxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 432.2 [M+H]⁺

Ejemplo 352. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)nicotinamida

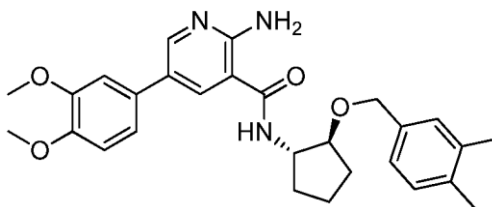
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 462.23 [M+H]⁺

Ejemplo 353. 2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

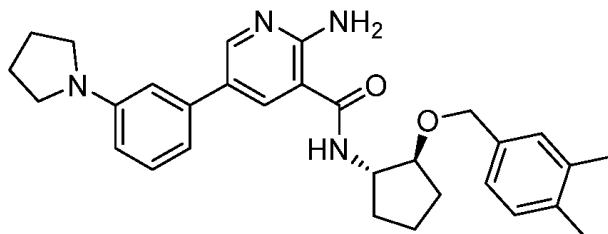
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 476.3 [M+H]⁺

Ejemplo 354. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)nicotinamida

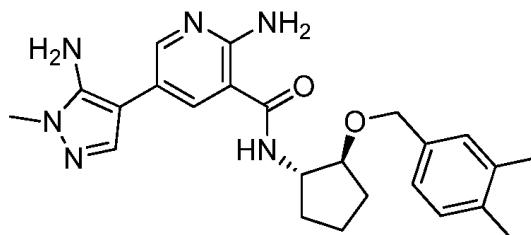
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (3-(pirrolidin-1-il)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 485.3 [M+H]⁺

Ejemplo 355. 2-amino-5-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

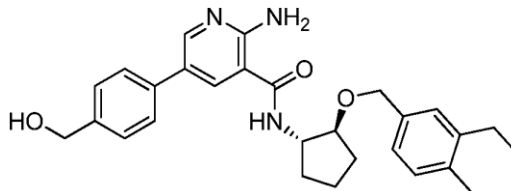
Usando (1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)-1H-pirazol-5-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 435.2 [M+H]⁺

Ejemplo 356. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida

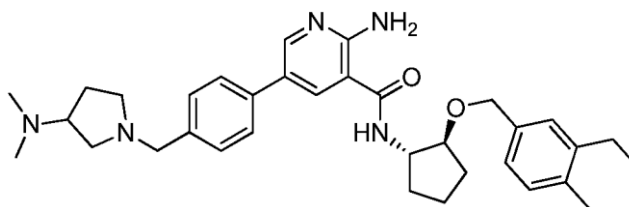
Usando (1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 460.3 [M+H]⁺

Ejemplo 357. 2-amino-5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

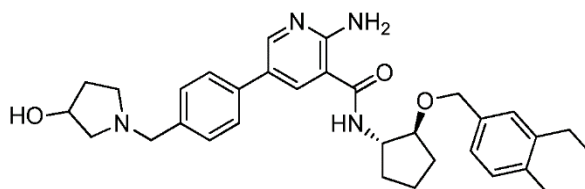
Usando (1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 556.4 [M+H]⁺

Ejemplo 358. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

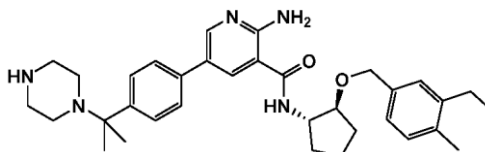
Usando (1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 529.3 [M+H]⁺

Ejemplo 359. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)fenil)nicotinamida

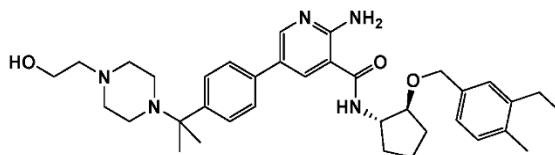
Usando (1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-il)piperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.11 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.50 (s, 6 H) 1.58 - 1.67 (m, 1 H) 1.70 - 1.88 (m, 3 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 2.10-2.17 (m, 1H) 2.17 (s, 3 H) 2.49 - 2.57 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 2.84 (br s, 4 H) 3.24 (t, J=4.70 Hz, 4 H) 3.91 - 4.00 (m, 1 H) 4.40 (br d, J=4.70 Hz, 1 H) 4.49 - 4.61 (m, 2 H) 6.98 - 7.05 (m, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.64 - 7.80 (m, 4 H) 8.31 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=1.96 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 556.4 [M+H]⁺

Ejemplo 360. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)propan-2-il)fenil)nicotinamida

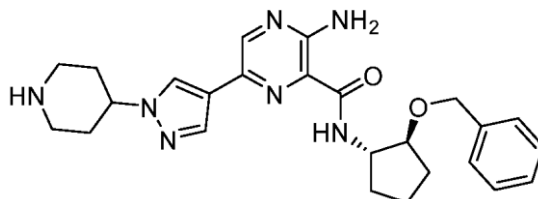
Usando (1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentan-1-amina y 2-(4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ol, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.11 (t, $J=7.43$ Hz, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.61-1.64 (m, 1H) 1.64 (s, 3 H) 1.69 - 1.89 (m, 3 H) 2.01 (br dd, $J=13.11$, 6.06 Hz, 1 H) 2.10 - 2.29 (m, 4 H) 2.53 (q, $J=7.56$ Hz, 2 H) 2.88 - 3.13 (m, 4 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 (br s, 2 H) 3.83 - 3.90 (m, 1 H) 3.92 - 4.00 (m, 1 H) 4.35 - 4.45 (m, 1 H) 4.47 - 4.62 (m, 2 H) 6.95 - 7.07 (m, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.65 - 7.84 (m, 4 H) 8.29 - 8.36 (m, 1 H) 8.56 - 8.64 (m, 1 H); MS (ESI, m/z): 600.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 361. 3-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida

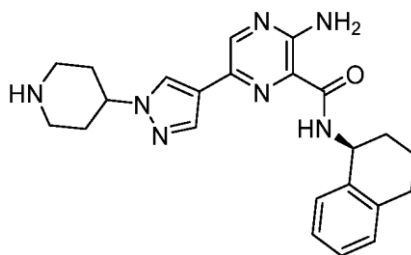
Usando 3-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-bromopirazina-2-carboxamida y ácido (1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 462.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 362. (S)-3-amino-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirazina-2-carboxamida

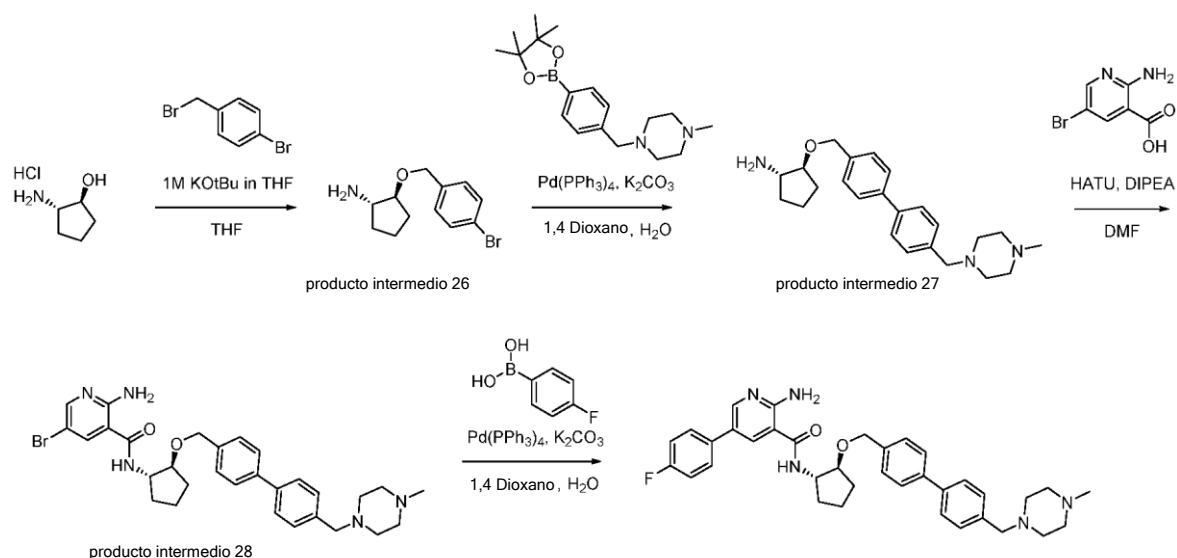
Usando (S)-3-amino-6-bromo-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirazina-2-carboxamida y ácido (1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 253.



MS (ESI, m/z): 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 363. 2-amino-5-(4-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil) nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 363:



Producto Intermedio 26.

A una solución de trans-(1S,2S)-2-Aminociclopentanol hidrocloreuro (8.0 mmol) en DMF (5 ml) se añadió terc-butóxido de potasio 1M en THF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar por 30 min. Después de dejarse agitar por 30 min, bromuro de 4-bromobencilo (9.6 mmol) se añadió a la mezcla, y luego se dejó agitar por 2 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó luego con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄, filtró y se concentró al vacío. El residuo concentrado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 - 1.35 (m, 1 H) 1.57 - 1.65 (m, 1 H) 1.65 - 1.77 (m, 2 H) 1.96 (br dd, J=12.62, 6.75 Hz, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 1 H) 3.51 (br d, J=5.28 Hz, 1 H) 4.40 - 4.46 (m, 1 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 7.21 (br t, J=7.63 Hz, 2 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H);
MS (ESI+) m/z 270 [M+H]⁺

Producto Intermedio 27.

A una solución de producto intermedio 26 (0.851 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se añadió 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperazina (0.851 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.0851 mmol) y carbonato de potasio (0.851 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se dejó agitar durante toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄, filtró y se concentró al vacío. El residuo concentrado se purificó por cromatografía de columna rápida para producir el compuesto deseado (265 mg, 0.7 mmol).

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.36 - 1.45 (m, 1 H) 1.63 - 1.78 (m, 3 H) 1.97 - 2.07 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.30 - 2.71 (br s, 8 H) 3.24 (td, J=7.48, 4.99 Hz, 1 H) 3.55 (s, 2 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 4.53 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.55 - 7.58 (m, 2 H) 7.58 - 7.61 (m, 2 H);
MS (ESI+) m/z 380 [M+H]⁺

Producto Intermedio 28.

A una solución de producto intermedio 27 (0.685 mmol) y ácido 2-amino-5-bromonicotínico (0.685 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió diisopropiletilamina (3.425 mmol) y HATU (1.027 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar durante toda la noche, se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄, filtró y se concentró al vacío. El residuo concentrado se purificó por cromatografía de columna rápida para producir el compuesto deseado (0.653 mmol) como un aceite amarillo pálido.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.49 - 1.57 (m, 1 H) 1.68 - 1.78 (m, 3 H) 1.95 - 2.01 (m, 1 H) 2.07 - 2.13 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.49 - 2.79 (br s, 8 H) 3.56 (s, 2 H) 3.91 (dt, J=6.90, 4.48 Hz, 1 H) 4.34 (td, J=7.48, 4.40 Hz, 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 2 H) 7.35 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.37 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=7.63 Hz, 4 H) 7.90 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=2.35 Hz, 1 H);
MS (ESI+) m/z 579 [M+H]⁺

Ejemplo 363. 2-amino-5-(4-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

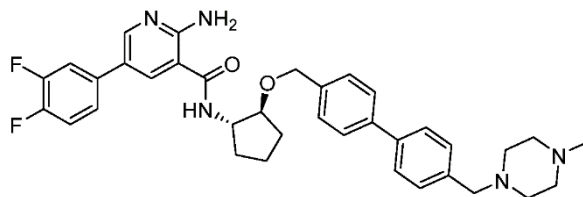
A una solución de producto intermedio 28 (0.076 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se añadió ácido (4-fluorofenil)borónico (0.076 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.0076 mmol) y carbonato de potasio (0.076 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se dejó agitar durante toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄, filtró y se concentró al vacío. El residuo concentrado se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto de Ejemplo 363.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64-7.47 (m, 8H), 7.42 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 4.66 (qd, 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.09-3.90 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.53 (br s, 2H), 3.39 (br s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 594 [M+H]⁺

Ejemplo 364. 2-amino-5-(3,4-difluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido 3,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

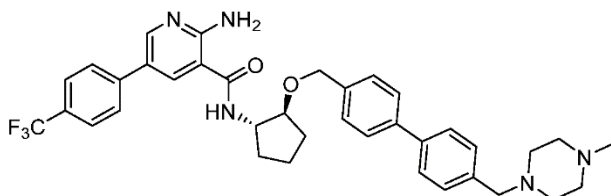


¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71-7.52 (m, 8H), 7.42-7.33 (m, 3H), 4.65 (qd, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.57 (br s, 2H), 3.48 (br s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 612 [M+H]⁺

Ejemplo 365. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida

Usando ácido 4-trifluorometilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

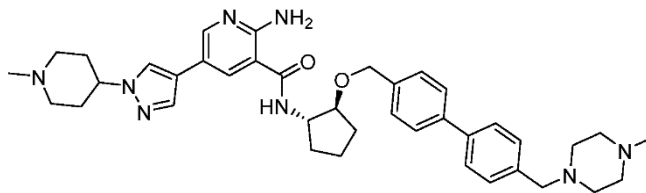


¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.69-4.62 (qd, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.21-2.05 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 644 [M+H]⁺

Ejemplo 366. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando 1-metil-4-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

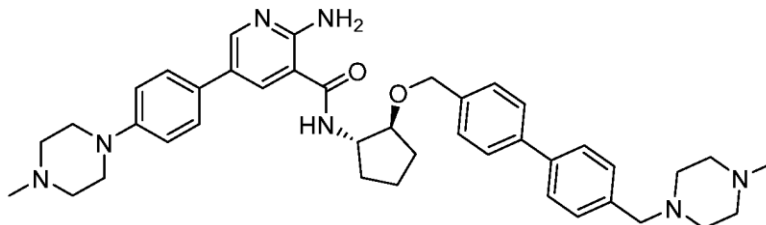


¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.69-3.66 (d, 2H), 3.53 (br s, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 4H), 2.19-1.97 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 663 [M+H]⁺

Ejemplo 367. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)nicotinamida

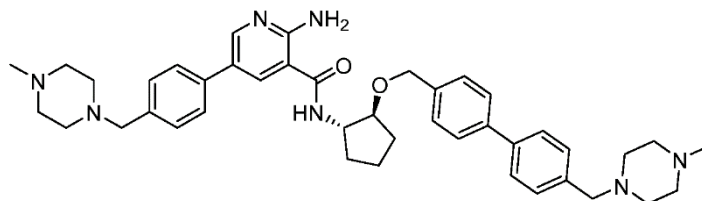
Usando ácido 4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 8H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.92 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H);
MS (ESI+) m/z 674 [M+H]⁺

Ejemplo 368. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

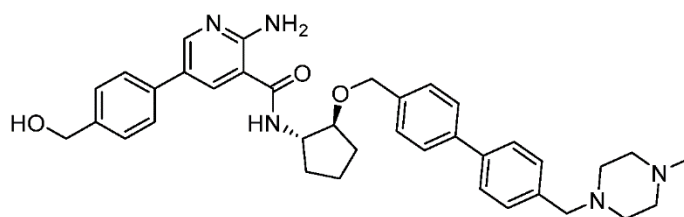
Usando ácido 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65-7.52 (m, 8H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (br, 8H), 3.46 (br, 4H), 3.29 (br, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H);
MS (ESI+) m/z 688 [M+H]⁺

Ejemplo 369. 2-amino-5-(4-(hidroximetil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

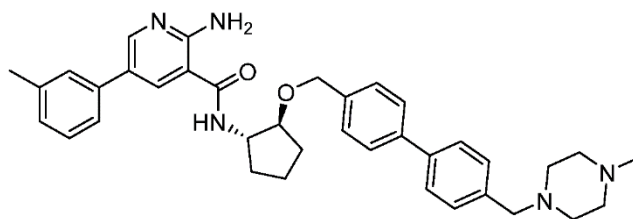
Usando ácido 4-(Hidroximetil)fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 5H), 7.46-7.41 (m, 6H), 4.66 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 3H), 1.63 (m, 1H);
MS (ESI+) m/z 606 [M+H]⁺

Ejemplo 370. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(m-tolil)nicotinamida

Usando ácido 3-tolilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



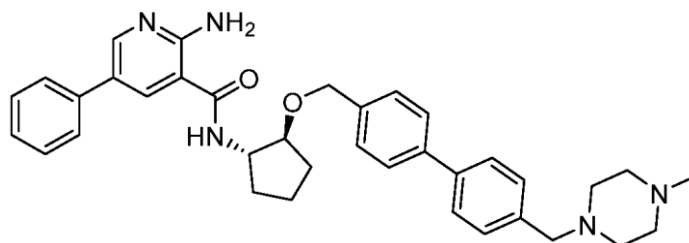
5

10 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72-7.32 (m, 11H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H);
MS (ESI+) m/z 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 **Ejemplo 371. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-fenilnicotinamida**

Usando ácido fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

20



25

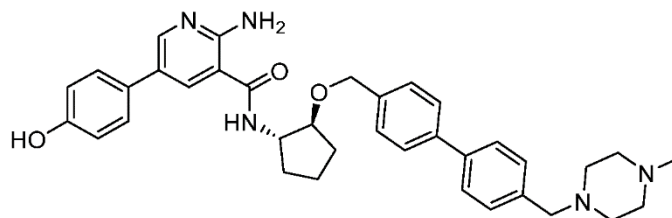
MS (ESI+) m/z 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

Ejemplo 372. 2-amino-5-(4-hidroxifenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido 4-hidroxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

35



40

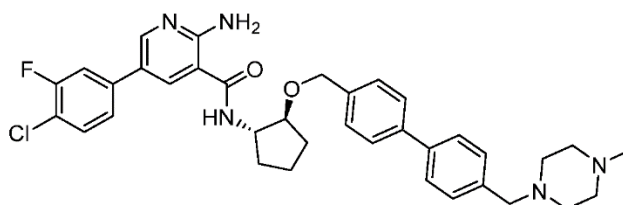
MS (ESI+) m/z 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$

45

Ejemplo 373. 2-amino-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

50



55

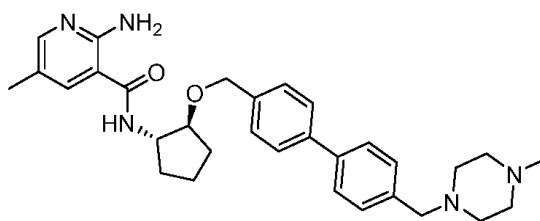
MS (ESI+) m/z 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$

60

Ejemplo 374. 2-amino-5-metil-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando trimetilboroxina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

65

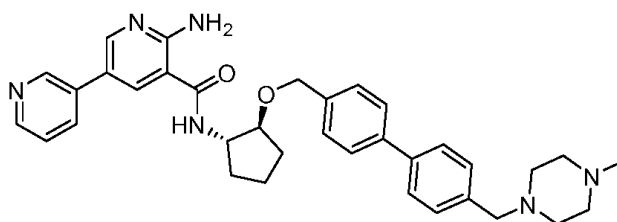


5

10 MS (ESI+) m/z 514 $[M+H]^+$

Example 375. 6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

15 Usando ácido 3-piridilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



20

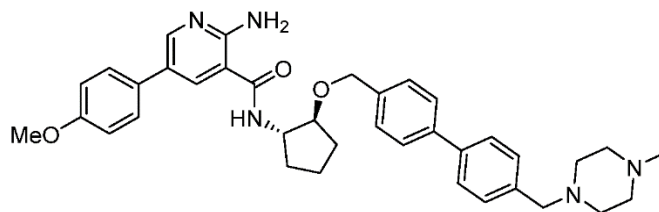
25

MS (ESI+) m/z 577 $[M+H]^+$

Ejemplo 376. 2-amino-5-(4-metoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

30

Usando ácido 4-metoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



35

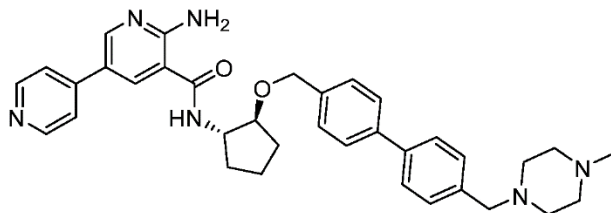
40

MS (ESI+) m/z 606 $[M+H]^+$

Ejemplo 377. 6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida

45

Usando ácido 4-piridilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



50

55

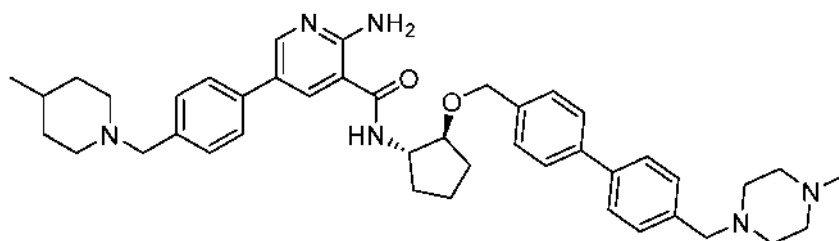
MS (ESI+) m/z 577 $[M+H]^+$

Ejemplo 378. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

60

Usando ácido (4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

65

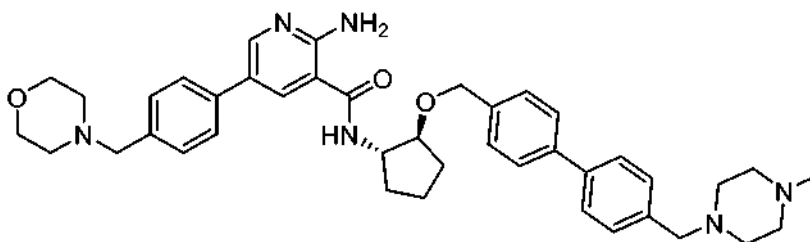


5

10 MS (ESI+) m/z 687 $[M+H]^+$

Ejemplo 379. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida

Usando ácido 4-(morfolinometil)fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



20

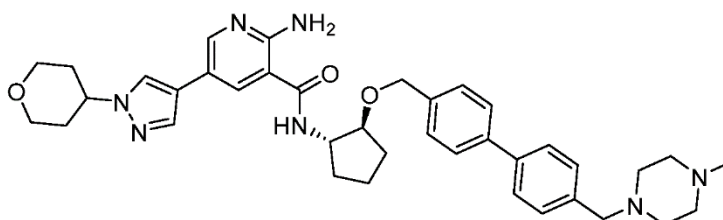
25

MS (ESI+) m/z 675 $[M+H]^+$

Ejemplo 380. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

30

Usando ácido 1-(Tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazolo-4-borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



35

40

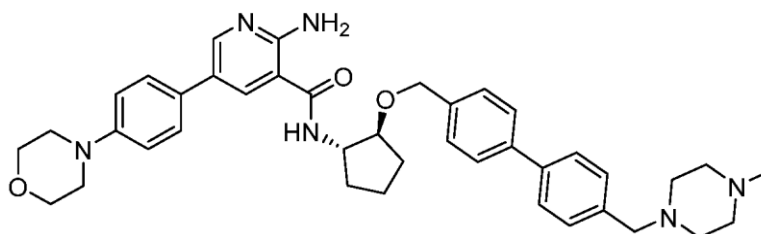
MS (ESI+) m/z 650 $[M+H]^+$

45

Ejemplo 381. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-morfolinofenil)nicotinamida

Usando ácido 4-morfolinofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

50



55

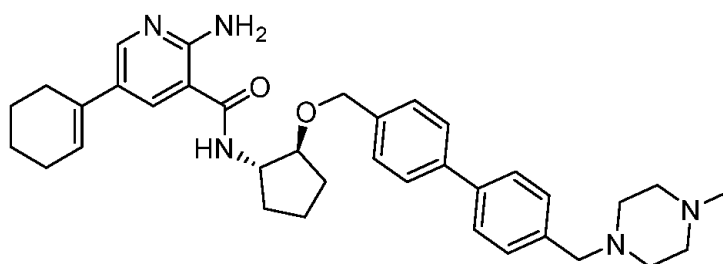
60

MS (ESI+) m/z 661 $[M+H]^+$

Ejemplo 382. 2-amino-5-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

Usando ácido 1-ciclohexenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

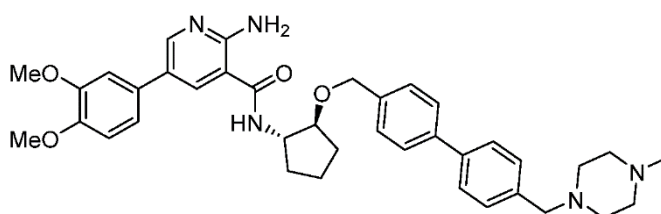
65



MS (ESI+) m/z 580 $[M+H]^+$

Example 383. 2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

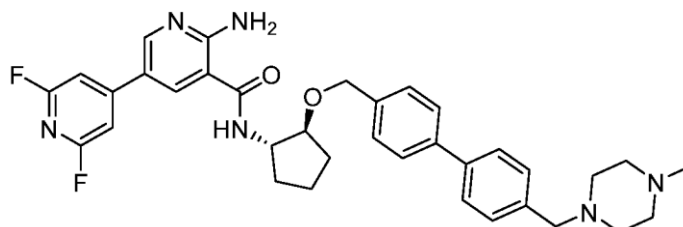
Usando ácido 3,4-dimetoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



MS (ESI+) m/z 636 $[M+H]^+$

Example 384. 6-amino-2',6'-difluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida

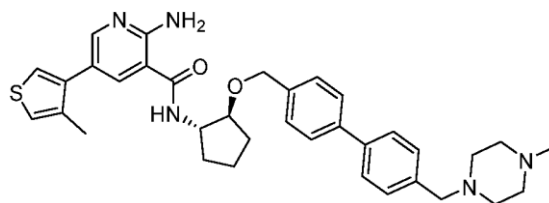
Usando ácido 2,6-difluoropiridina-4-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



MS (ESI+) m/z 613 $[M+H]^+$

Ejemplo 385. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-metil-2-tienil)nicotinamida

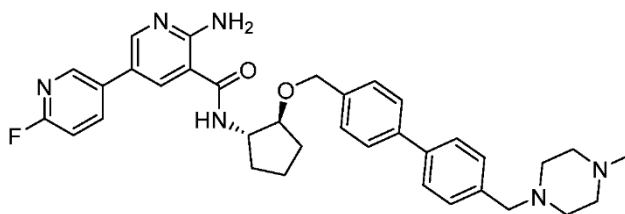
Usando ácido 4-Metil-3-tienilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



MS (ESI+) m/z 596 $[M+H]^+$

Ejemplo 386. 6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

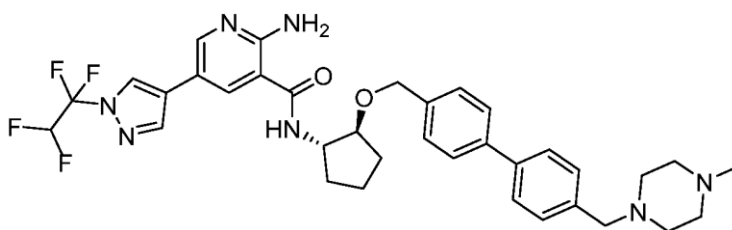
Usando ácido 6-fluoro-3-piridinilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.



MS (ESI+) m/z 595 $[M+H]^+$

Ejemplo 387. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Usando ácido (1-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol-4-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 363.

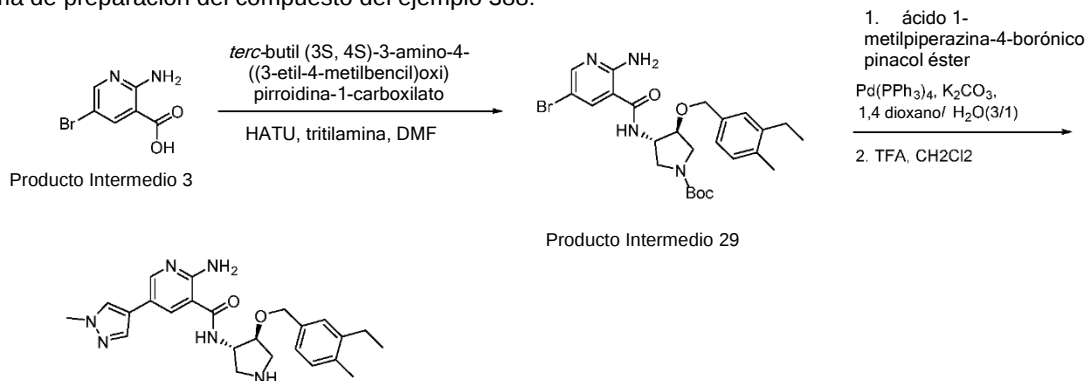


1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (br dd, $J=14.09$, 7.04 Hz, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 3 H) 2.04 (br dd, $J=12.33$, 7.63 Hz, 1 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 2.90 - 3.06 (m, 4 H) 3.33 (br s, 4 H) 3.86 (s, 2 H) 3.98 - 4.04 (m, 1 H) 4.39 - 4.44 (m, 1 H) 4.62 - 4.69 (m, 2 H) 6.75 - 6.98 (m, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 4 H) 7.55 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.57 (br d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.33 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.58 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H);

MS (ESI+) m/z 666.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 388. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 388:



Producto Intermedio 29.

A una mezcla de producto intermedio 3 (420 mg, 1.94 mmol) y trietilamina (0.40 ml, 2.90 mmol) en 10 ml de DMF se añadió HATU (884 mg, 2.32 mmol) seguido por *tert*-butil (3S,4S)-3-amino-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato (647 mg, 1.94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 800 mg de sólido blancuzco.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.14 - 1.22 (t, 3 H) 1.41 (br s, 9 H) 2.27 (s, 3 H) 2.55 - 2.64 (q, 2 H) 3.37 - 3.66 (m, 4 H) 3.78 (dd, $J=12.03$, 5.58 Hz, 1 H) 4.10 (br s, 1 H) 4.50 - 4.79 (m, 2 H) 6.74 (br s, 2 H) 7.04 - 7.15 (m, 3 H) 7.98 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.43 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 534.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 388. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

A una mezcla de producto intermedio 29 (40 mg, 0.07 mmol) y ácido 1-Metilpirazolo-4-borónico pinacol éster (23 mg, 0.11 mmol) en 0.4 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K_2CO_3 (31 mg, 0.22 mmol) seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0.003

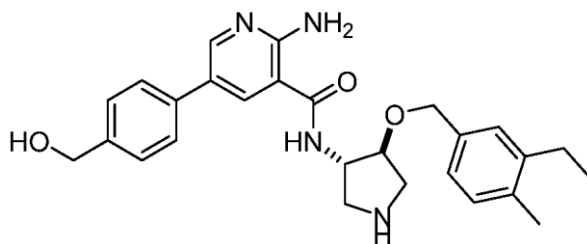
mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió con 0.5 ml de CH₂Cl₂ /TFA (10/1) y la mezcla se agitó por 2 hrs. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 23 mg del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) ppm 1.13 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 2.23 (s, 2 H) 2.57 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 2.91 (dd, J=12.03, 4.40 Hz, 1 H) 2.97 - 3.04 (m, 1 H) 3.16 - 3.22 (m, 1 H) 3.36 - 3.43 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.05 - 4.10 (m, 1 H) 4.48 (br s, 1 H) 4.57 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 7.06 (s, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.02 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=2.35 Hz, 1 H),

MS (ESI, m/z): 435.5 [M+H]⁺

Ejemplo 389. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida

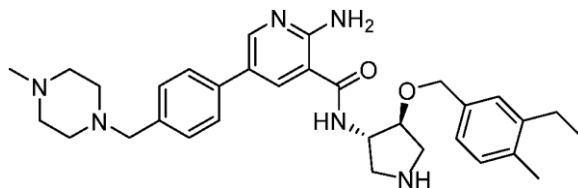
Usando ácido 4-hidroximetilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



MS (ESI, m/z): 461.6 [M+H]⁺

Example 390. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-ethyl-4-methylbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

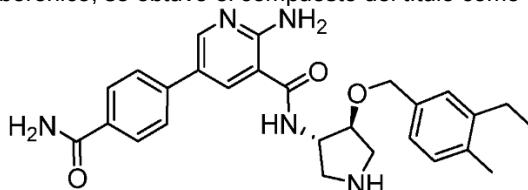
Usando ácido 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



MS (ESI, m/z): 543.4 [M+H]⁺

Ejemplo 391. 2-amino-5-(4-carbamoilfenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

Usando ácido (4-carbamoilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

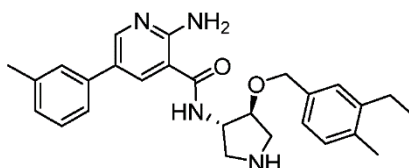


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.19 - 2.19 (m, 1 H) 2.60 (q, J=7.70 Hz, 2 H) 3.33 - 3.35 (m, 1 H) 3.43 - 3.64 (m, 2 H) 3.77 (br dd, J=12.72, 7.24 Hz, 1 H) 4.36 (br s, 1 H) 4.55 - 4.73 (m, 3 H) 7.10 (s, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.78 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.99 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 8.44 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.62 (d, J=1.96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 474.5 [M+H]⁺

Ejemplo 392. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(m-tolil)nicotinamida

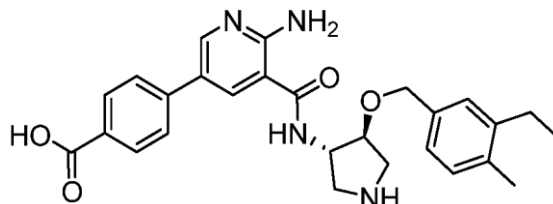
Usando ácido m-tolilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.60 (q, J=7.56 Hz, 2 H) 3.43 - 3.65 (m, 3 H) 3.77 (dd, J=12.52, 7.04 Hz, 1 H) 4.35 (br d, J=4.30 Hz, 1 H) 4.62 - 4.74 (m, 3 H) 7.09 (s, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.25 (br d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.36 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 2 H) 8.31 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=1.96 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 445.3 [M+H]⁺

Ejemplo 393. ácido 4-(6-amino-5-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-pirrolidin-3-il)carbamoyl)piridin-3-il)benzoico

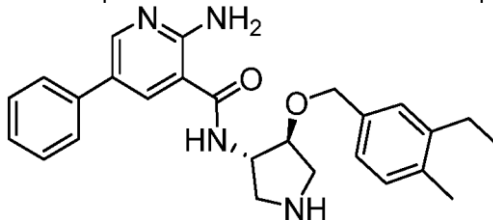
Usando ácido 4-carboxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.59 (q, J=7.56 Hz, 2 H) 3.34 - 3.51 (m, 2 H) 3.52 - 3.67 (m, 1 H) 3.76 (br d, J=7.43 Hz, 1 H) 4.13 (br s, 1 H) 4.57 - 4.69 (m, 3 H) 7.02 - 7.10 (m, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.79 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.13 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.37 - 8.45 (m, 1 H) 8.73 (d, J=1.56 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 475.4 [M+H]⁺

Ejemplo 394. 2-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-fenilnicotinamida

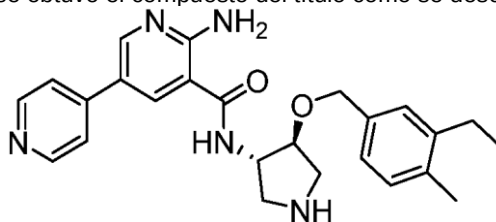
Usando ácido fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.43 Hz, 2 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H) 3.51 - 3.65 (m, 2 H) 3.77 (dd, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 4.35 (br d, J=4.30 Hz, 1 H) 4.57 - 4.76 (m, 3 H) 7.06 - 7.13 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.35 - 7.58 (m, 3 H) 7.68 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 8.33 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.74 (d, J=2.35 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 431.5 [M+H]⁺

Ejemplo 395. 6-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida

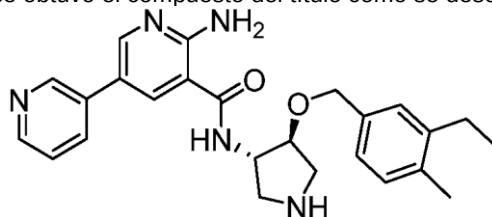
Usando ácido piridina-4-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.62 (q, J=7.56 Hz, 2 H) 3.47 (br d, J=12.52 Hz, 1 H) 3.52 - 3.67 (m, 2 H) 3.77 (br dd, J=12.72, 6.85 Hz, 1 H) 4.34 (br d, J=3.91 Hz, 1 H) 4.61 - 4.78 (m, 3 H) 7.07 - 7.13 (m, 2 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.99 (dd, J=8.02, 5.67 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.68 - 8.82 (m, 3 H) 9.14 (s, 1 H); MS (ESI, m/z): 432.3 [M+H]⁺

Ejemplo 396. 6-amino-N-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-[3,3'-b]piridina]-5-carboxamida

Usando ácido piridina-3-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

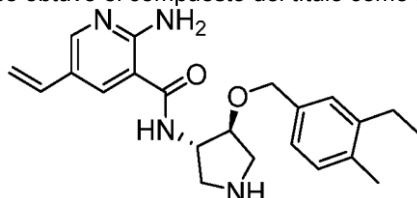


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.62 (q, J=7.56 Hz, 2 H) 3.47 (br d, J=12.52 Hz, 1 H) 3.52 - 3.67 (m, 2 H) 3.77 (br dd, J=12.72, 6.85 Hz, 1 H) 4.34 (br d, J=3.91 Hz, 1 H) 4.60 - 4.78 (m, 3 H) 7.07 - 7.13 (m, 2 H) 7.17 (d, J=7.06 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.99 (dd, J=8.02, 5.67 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.67 - 8.83 (m, 3 H) 9.14 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 432.3 [M+H]⁺

Ejemplo 397. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-vinilnicotinamida

Usando viniltrifluoroborato de potasio, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

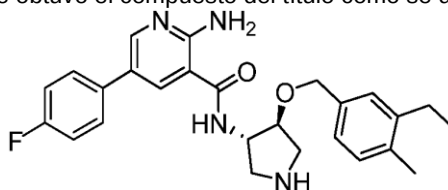


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.56 Hz, 2 H) 3.44 - 3.65 (m, 3 H) 3.76 (br dd, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 4.33 (br d, J=3.91 Hz, 1 H) 4.59 - 4.74 (m, 3 H) 5.42 (d, J=10.96 Hz, 1 H) 5.94 (d, J=17.61 Hz, 1 H) 6.66 (dd, J=17.80, 11.15 Hz, 1 H) 7.10 (s, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 1 H) 8.66 (d, J=1.96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 381.3 [M+H]⁺

Ejemplo 398. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)nicotinamida

Usando ácido 4-fluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

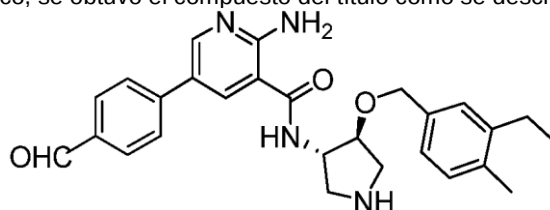


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.60 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.44 - 3.59 (m, 2 H) 3.76 (dd, J=12.62, 7.34 Hz, 2 H) 4.25 - 4.38 (m, 1 H) 4.61 - 4.71 (m, 3 H) 7.03 - 7.12 (m, 2 H) 7.14 - 7.24 (m, 3 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H) 8.32 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 499.3 [M+H]⁺

Ejemplo 399. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-formilfenil)nicotinamida

Usando ácido 4-formilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

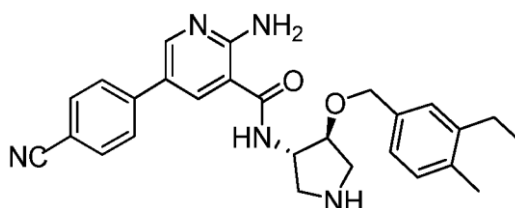


¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.26 (br s, 3 H) 2.58 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 3.77 (dd, J=12.62, 6.75 Hz, 1 H) 4.17 (br s, 1 H) 4.64 (br s, 2 H) 4.77 (br s, 1 H) 6.59 (br s, 2 H) 7.05 - 7.20 (m, 3 H) 7.55 - 7.73 (m, 2 H) 7.86 (br d, J=5.28 Hz, 2 H) 8.04 (br s, 1 H) 8.46 (br s, 1 H) 9.86 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 459.5 [M+H]⁺

Ejemplo 400. 2-amino-5-(4-cianofenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

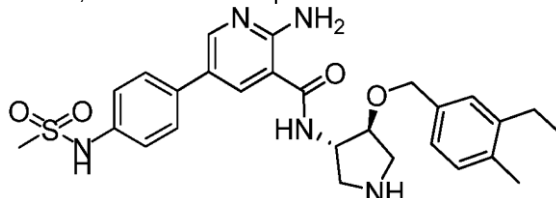
Usando ácido 4-cianofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.60 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 3.77 (dd, J=12.62, 6.75 Hz, 1 H) 4.35 (br d, J=4.11 Hz, 1 H) 4.62 - 4.74 (m, 3 H) 7.04 - 7.14 (m, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.78 - 7.84 (m, 2 H) 7.84 - 7.88 (m, 2 H) 8.39 - 8.52 (m, 1 H) 8.59 (d, J=1.76 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 456.3 [M+H]⁺

Ejemplo 401. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(metilsulfonamido)fenil)nicotinamida

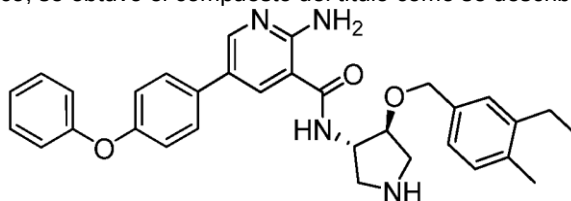
Usando ácido 4-metilsulfonilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.60 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 3.76 (dd, J=12.62, 7.34 Hz, 1 H) 4.33 - 4.38 (m, 1 H) 4.62 - 4.71 (m, 3 H) 7.05 - 7.13 (m, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.36 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.32 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=1.76 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 524.6 [M+H]⁺

Ejemplo 402. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)nicotinamida

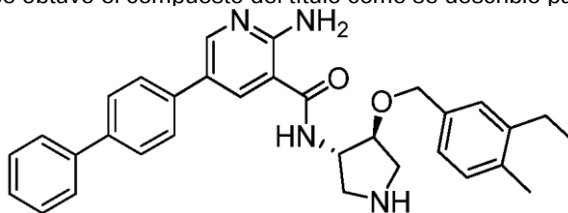
Usando ácido 4-fenoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.56 - 2.65 (m, 2 H) 3.46 (br d, J=12.33 Hz, 1 H) 3.52 - 3.61 (m, 2 H) 3.76 (s, 1 H) 4.32 - 4.40 (m, 1 H) 4.62 - 4.73 (m, 3 H) 7.02 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.04 - 7.12 (m, 4 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.38 (t, J=7.92 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 8.29 - 8.34 (m, 1 H) 8.68 (d, J=1.76 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 523.7 [M+H]⁺

Ejemplo 403. 5-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

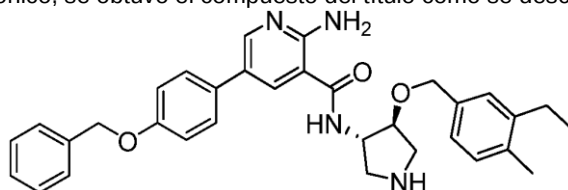
Usando ácido 4-bifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.60 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.47 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 3.51 - 3.62 (m, 2 H) 3.77 (dd, J=12.33, 7.04 Hz, 1 H) 4.31 - 4.40 (m, 1 H) 4.63 - 4.73 (m, 3 H) 7.05 - 7.14 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.36 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.45 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 7.64 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.70 - 7.79 (m, 3 H) 8.40 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=2.35 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 507.4 [M+H]⁺

Ejemplo 404. 2-amino-5-(4-(benciloxi)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

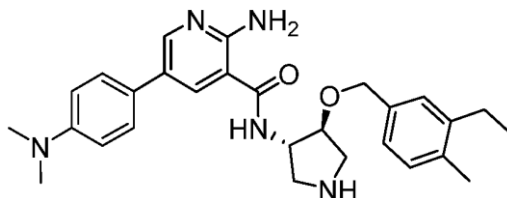
Usando ácido 4-benciloxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.60 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.46 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 3.49 - 3.60 (m, 2 H) 3.76 (dd, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 4.28 - 4.36 (m, 1 H) 4.60 - 4.73 (m, 3 H) 5.13 (s, 2 H) 7.03 - 7.13 (m, 4 H) 7.16 (s, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.36 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 7.43 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 8.23 - 8.29 (m, 1 H) 8.60 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 537.8 [M+H]⁺

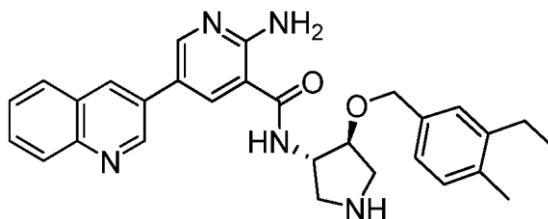
Ejemplo 405. 2-amino-5-(4-(dimetilamino)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida



Usando ácido 4-dimetilaminofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.60 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.07 (s, 6 H) 3.47 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 3.57 (ddd, J=18.78, 12.91, 3.52 Hz, 2 H) 3.76 (br dd, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 4.32 - 4.37 (m, 1 H) 4.61 - 4.72 (m, 3 H) 7.02 - 7.12 (m, 4 H) 7.16 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 8.26 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.69 (d, J=1.76 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 474.4 [M+H]⁺

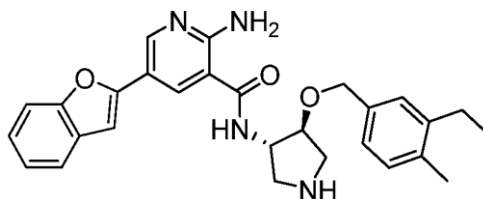
Ejemplo 406. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(quinolin-3-il)nicotinamida



Usando ácido quinolina-3-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.48 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 3.57 - 3.69 (m, 2 H) 3.78 (br dd, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 4.34 - 4.42 (m, 1 H) 4.61 - 4.75 (m, 3 H) 7.05 - 7.15 (m, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.78 - 7.93 (m, 1 H) 7.93 - 8.09 (m, 1 H) 8.18 (br dd, J=8.22, 3.52 Hz, 2 H) 8.63 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.86 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.99 - 9.07 (m, 1 H) 9.37 (d, J=1.76 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 482.6 [M+H]⁺

Ejemplo 407. 2-amino-5-(benzofuran-2-il)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

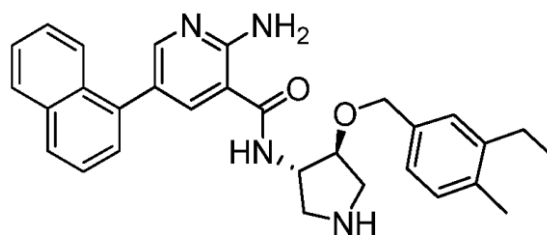


Usando ácido benzo[b]furan-2-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.48 (br d, J=12.33 Hz, 1 H) 3.53 (br dd, J=12.91, 2.93 Hz, 1 H) 3.60 (br dd, J=12.91, 4.70 Hz, 1 H) 3.78 (br dd, J=12.62, 7.34 Hz, 1 H) 4.37 (br s, 1 H) 4.63 - 4.72 (m, 3 H) 7.04 - 7.14 (m, 2 H) 7.15 - 7.20 (m, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 (br t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.58 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.60 (d, J=1.76 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 471.5 [M+H]⁺

Ejemplo 408. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(naftalen-1-il)nicotinamida

Usando ácido 2-naftileneborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

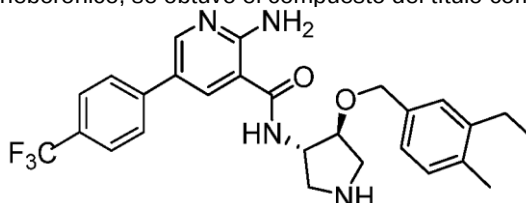


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.60 (q, J=7.43 Hz, 2 H) 3.48 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 3.53 - 3.69 (m, 2 H) 3.78 (dd, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 4.31 - 4.46 (m, 1 H) 4.55 - 4.72 (m, 3 H) 7.05 - 7.14 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 2 H) 7.79 (dd, J=8.22, 1.76 Hz, 1 H) 7.85 - 8.02 (m, 3 H) 8.16 (s, 1 H) 8.47 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 481.4 [M+H]⁺

Ejemplo 409. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida

Usando ácido 4-trifluorometilbenzenborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

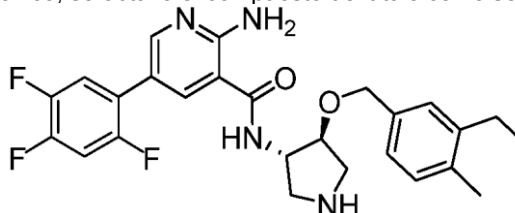


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.45 (br d, J=12.32 Hz, 1 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 3.75 (dd, J=12.62, 6.75 Hz, 1 H) 4.26 - 4.38 (m, 1 H) 4.61 - 4.72 (m, 3 H) 7.03 - 7.13 (m, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.33 (td, J=10.12, 6.75 Hz, 2 H) 7.53 - 7.69 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.48 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 499.6 [M+H]⁺

Ejemplo 410. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(2,4,5-trifluorofenil)nicotinamida

Usando ácido 2,4,5-trifluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

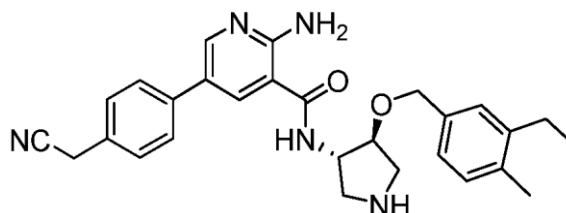


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.45 (br d, J=12.32 Hz, 1 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 3.75 (dd, J=12.62, 6.75 Hz, 1 H) 4.26 - 4.38 (m, 1 H) 4.61 - 4.72 (m, 3 H) 7.03 - 7.13 (m, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.33 (td, J=10.12, 6.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.63 (m, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.48 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 485.3 [M+H]⁺

Ejemplo 411. 2-amino-5-(4-(cianometil)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-et-il-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

Usando ácido 4-cianometilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.

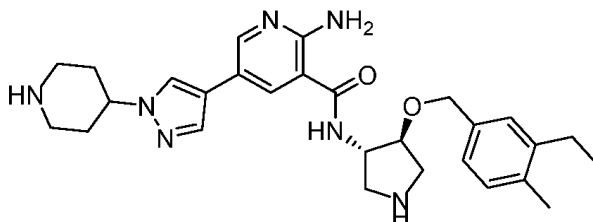


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (td, J=7.63, 2.35 Hz, 3 H) 2.24 (d, J=4.11 Hz, 3 H) 2.59 (qd, J=7.53, 3.23 Hz, 2 H) 3.45 - 3.56 (m, 1 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 1 H) 3.93 (s, 2 H) 3.98 (br dd, J=11.44, 6.16 Hz, 1 H) 4.11 - 4.28 (m, 1 H) 4.58 - 4.70 (m, 3 H) 7.07 (s, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.86 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.19 (d, J=11.15 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.59 (dd, J=7.04, 2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 470.8 [M+H]⁺

Ejemplo 412. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

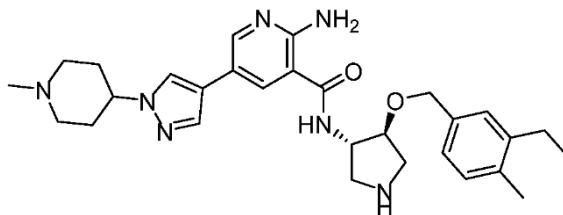
Usando ácido 1-(4-N-Boc-piperidina)pirazolo-4-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388 y seguido de desprotección con TFA.



MS (ESI, m/z): 504.3 [M+H]⁺

Ejemplo 413. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

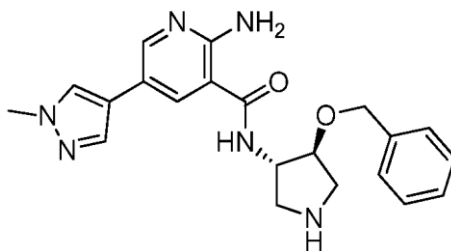
Usando ácido 1-(4-N-metilpiperidina)pirazolo-4-borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



MS (ESI, m/z): 518.3 [M+H]⁺

Ejemplo 414. 2-amino-N-((3S,4S)-4-(benciloxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

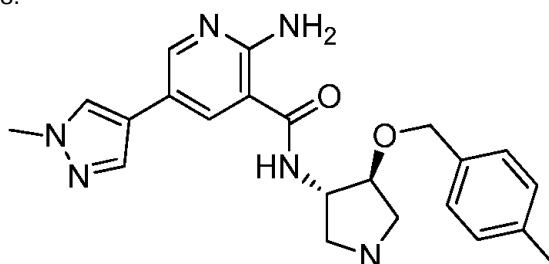
Usando terc-butil (3S,4S)-3-amino-4-(benciloxi)pirrolidina-1-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



MS (ESI, m/z): 393.2 [M+H]⁺

Ejemplo 415. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

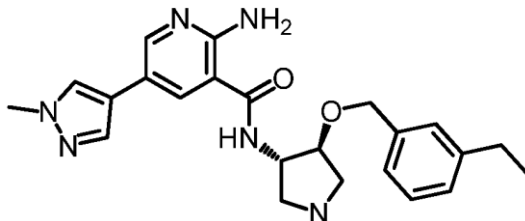
Usando terc-butil (3S,4S)-3-amino-4-((4-metilbencil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



MS (ESI, m/z): 407.2 [M+H]⁺

Ejemplo 416. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

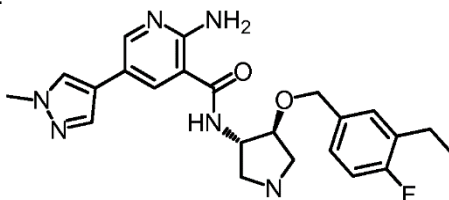
Usando terc-butil (3S,4S)-3-amino-4-((3-etilbencil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



MS (ESI, m/z): 421.2 [M+H]⁺

Ejemplo 417. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-fluorobencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

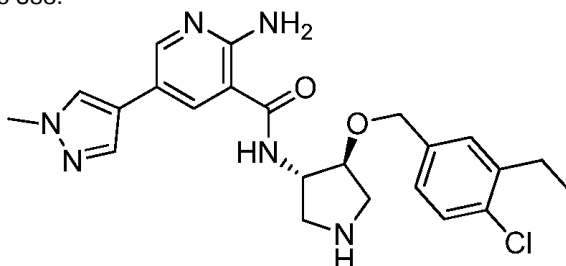
Usando terc-butil (3S,4S)-3-amino-4-((3-etil-4-fluorobencil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



MS (ESI, m/z): 439.2 [M+H]⁺

Ejemplo 418. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4-cloro-3-etilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

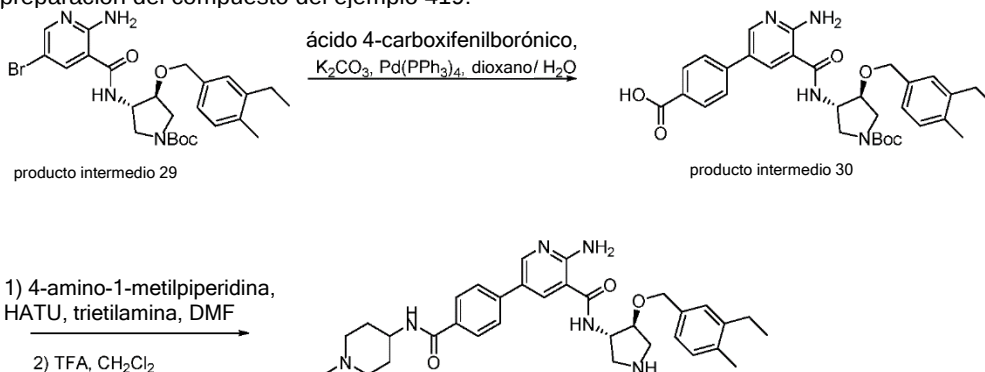
Usando terc-butil (3S,4S)-3-amino-4-((4-cloro-3-etilbencil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 388.



MS (ESI, m/z): 455.2 [M+H]⁺

Ejemplo 419. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 419:



Producto Intermedio 30.

A una mezcla de producto intermedio 29 (400 mg, 0.7 mmol) y ácido 4-carboxifenilborónico (230 mg, 1.10 mmol) en 4 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K₂CO₃ (310 mg, 2.2 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 350 mg de sólido blancuzco

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 1.46 (br d, J=1.96 Hz, 9 H) 2.23 (s, 3 H) 2.59 (q, J=7.56 Hz, 2 H) 3.40 - 3.51 (m, 2 H) 3.52 - 3.65 (m, 1 H) 3.76 (br d, J=7.43 Hz, 1 H) 4.13 (br s, 1 H) 4.57 - 4.74 (m, 3 H) 7.06 (s, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.79 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.13 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.37 - 8.45 (m, 1 H) 8.73 (d, J=1.56 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 575.3 [M+H]⁺

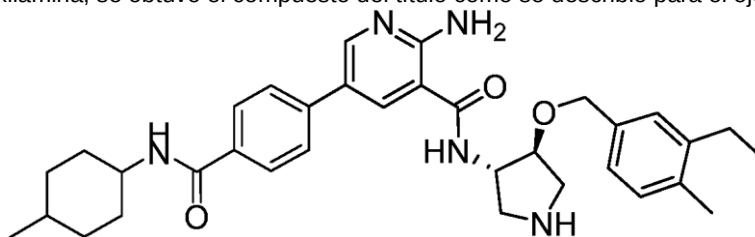
Ejemplo 419. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida

A una mezcla de producto intermedio 30 (12 mg, 0.02 mmol) y trietilamina (0.04 ml, 0.03 mmol) en 0.2 ml de DMF se añadió HATU (10 mg, 0.03 mmol) seguido por 4-amino-1-metilpiperidina (0.03 ml, 0.02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió con 0.5 ml de CH₂Cl₂ / TFA (10/1) y la mezcla se agitó por 2 hrs. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 10 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.86 - 1.98 (m, 2 H) 2.23 (br s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.70 Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 3.10 - 3.26 (m, 2 H) 3.47 (br d, J=12.52 Hz, 1 H) 3.52 - 3.66 (m, 3 H) 3.77 (dd, J=12.72, 6.85 Hz, 1 H) 4.11 - 4.23 (m, 1 H) 4.32 - 4.43 (m, 1 H) 4.53 - 4.77 (m, 3 H) 7.05 - 7.14 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.81 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.88 - 7.99 (m, 2 H) 8.42 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.74 (d, J=1.96 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 571.4 [M+H]⁺

Ejemplo 420. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilciclohexil)carbamoil)fenil)nicotinamida

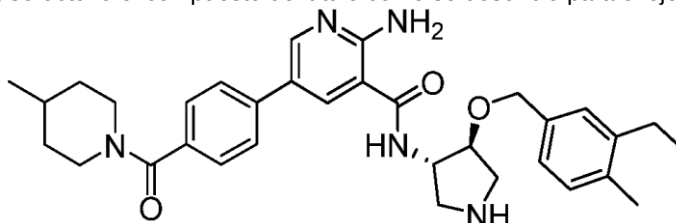
Usando 4-metilciclohexilamina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 419.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.93 (d, J=6.46 Hz, 1 H) 1.00 (d, J=6.46 Hz, 2 H) 1.09 (br d, J=14.09 Hz, 1 H) 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.38 - 1.48 (m, 2 H) 1.59 - 1.73 (m, 3 H) 1.75 - 1.84 (m, 2 H) 1.96 (br d, J=11.15 Hz, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.60 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.32 - 3.36 (m, 1 H) 3.47 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 3.51 - 3.61 (m, 2 H) 3.76 (dd, J=12.91, 7.04 Hz, 2 H) 3.99 (br s, 1 H) 4.35 (br s, 1 H) 4.62 - 4.72 (m, 3 H) 7.03 - 7.14 (m, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.76 (dd, J=8.51, 4.40 Hz, 2 H) 7.91 (dd, J=8.22, 2.35 Hz, 2 H) 8.42 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.58 - 8.62 (m, 1 H); MS (ESI, m/z): 570.5 [M+H]⁺

Ejemplo 421. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

Usando 4-metilpiperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 419.

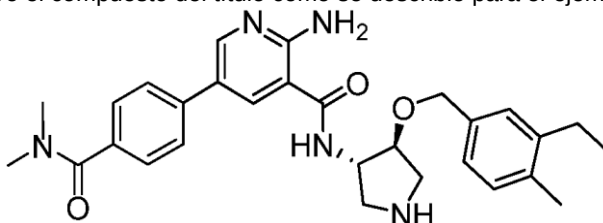


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.98 (d, J=6.46 Hz, 3 H) 1.09-1.22 (m, 3H) 1.16 (t, J=7.63, 3 H) 1.62 (br d, J=11.74 Hz, 1 H) 1.66 - 1.74 (m, 2 H) 1.79 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.53 - 2.63 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 2.85 (br t, J=12.33 Hz, 1 H) 3.11 (br t, J=12.33 Hz, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 2 H) 3.55 - 3.61 (m, 1 H) 3.68 (br d, J=12.91 Hz, 1 H) 3.75 (td, J=11.74, 7.04 Hz, 1 H) 4.12 (br s, 1 H) 4.58 - 4.64 (m, 3 H) 7.02 - 7.11 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.51 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.36 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 556.5 [M+H]⁺

Ejemplo 422. 2-amino-5-(4-(dimetilcarbamoyl)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

Usando dimetilamina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 419.

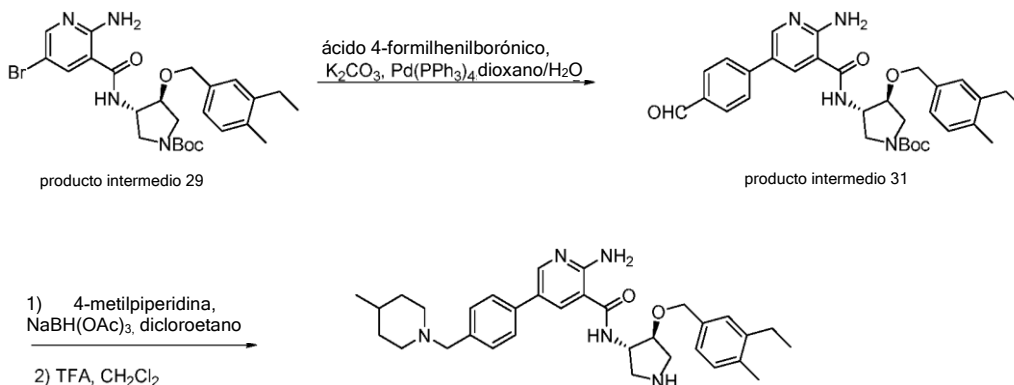


¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.15 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.58 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.11 (s, 3 H) 3.38 - 3.50 (m, 2 H) 3.52 - 3.66 (m, 1 H) 3.67 - 3.81 (m, 1 H) 4.12 (br s, 1 H) 4.57 - 4.68 (m, 3 H) 7.05 (s, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.54 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.36 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.68 (d, J=2.35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 502.4 [M+H]⁺

Ejemplo 423. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 423:



Producto Intermedio 31.

Usando el producto intermedio 29 y ácido 4-formilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para la síntesis del producto intermedio 30.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (t, J=7.63 Hz, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 2.26 (br s, 3 H) 2.58 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.37 - 3.84 (m, 4H) 4.17 (br s, 1 H) 4.64 (br s, 2 H) 4.77 (br s, 1 H) 6.59 (br s, 2 H) 7.05 - 7.20 (m, 3 H) 7.55 - 7.73 (m, 2 H) 7.86 (br d, J=5.28 Hz, 2 H) 8.04 (br s, 1 H) 8.46 (br s, 1 H) 9.86 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 559.4 [M+H]⁺

Ejemplo 423. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

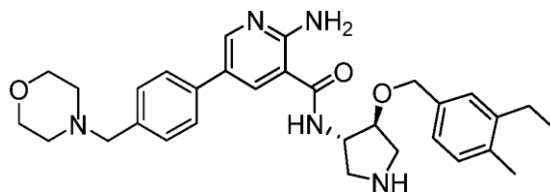
A una mezcla de producto intermedio 31 (40 mg, 0.07 mmol) en 0.4 ml de dicloroetano se añadió 4-metilpiperidina (0.017 ml, 0.14 mmol) seguido por NaBH(OAc)₃ (30 mg, 0.21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 hr y luego se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió con 0.5 ml de CH₂Cl₂ / TFA (10/1) y la mezcla se agitó por 2 hrs. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 10 mg del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.99 (d, J=6.46 Hz, 3 H) 1.16 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.91 (br d, J=14.09 Hz, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 3 H) 3.57 (ddd, J=16.43, 12.91, 3.52 Hz, 2 H) 3.76 (dd, J=12.62, 6.75 Hz, 2 H) 4.27 - 4.39 (m, 3 H) 4.59 - 4.76 (m, 3 H) 7.05 - 7.14 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.39 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 542.3 [M+H]⁺

Ejemplo 424. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida

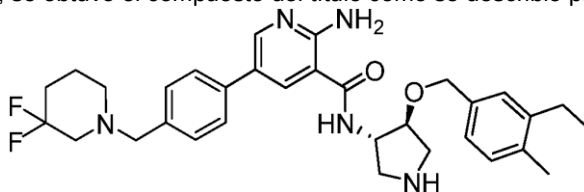
Usando morfolina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 423.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.09 - 3.27 (m, 2 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H) 3.46 (d, J=12.33 Hz, 1 H) 3.52 - 3.67 (m, 2 H) 3.76 (br dd, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 3.77 (br s, 2 H) 4.03 (br s, 2 H) 4.35 (br d, J=4.11 Hz, 1 H) 4.41 (s, 2 H) 4.63 - 4.71 (m, 2 H) 4.72 (br d, Hz, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.40 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.66 - 8.70 (m, 1 H);
MS (ESI, m/z): 530.3 [M+H]⁺

Ejemplo 425. 2-amino-5-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il) nicotinamida

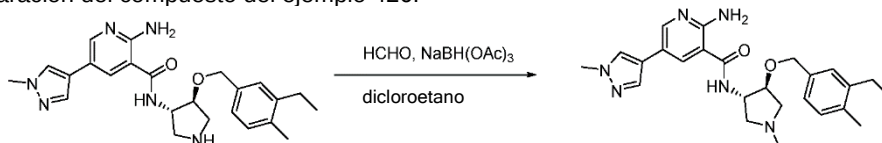
Usando 3,3-difluoropiperidina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 423.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.97 - 2.09 (m, 2 H) 2.15 (br s, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.38 - 3.49 (m, 4 H) 3.50 - 3.66 (m, 2 H) 3.76 (dd, J=12.33, 7.04 Hz, 1 H) 4.35 (br d, J=4.70 Hz, 1 H) 4.40 (s, 2 H) 4.62 - 4.73 (m, 3 H) 7.07 - 7.12 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 8.40 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=1.76 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 564.3 [M+H]⁺

Ejemplo 426. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 426:

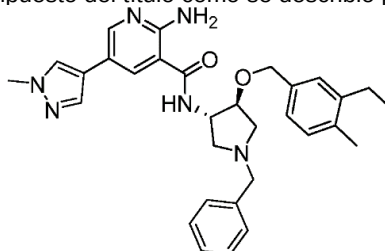


Al compuesto 388 (40 mg, 0.09 mmol) en 0.4 ml de 1,2-dicloroetano se añadió formaldehído (0.015 ml, 0.18 mmol) seguido por NaBH(OAc)₃ (38 mg, 0.28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 30 mg del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.12 - 1.17 (m, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.43 - 3.54 (m, 1 H) 3.60 - 3.71 (m, 1 H) 3.73 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.08 - 4.23 (m, 1 H) 4.31 - 4.45 (m, 1 H) 4.62 - 4.70 (m, 2 H) 4.72 (br d, J=5.87 Hz, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.26 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.66 (d, J=1.76 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 449.3 [M+H]⁺

Ejemplo 427. 2-amino-N-((3S,4S)-1-bencil-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

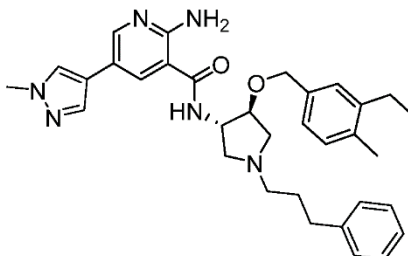
Usando benzaldehído, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 426.



MS (ESI, m/z): 525.7 [M+H]⁺

Ejemplo 428. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-(3-fenilpropil)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

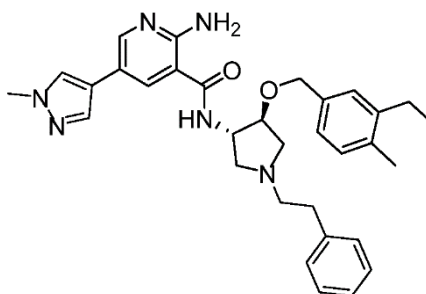
Usando 3-fenilpropanal, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 426.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.14 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.97 - 2.13 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.58 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 2.70 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 3.27 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 1 H) 3.60 - 3.71 (m, 1 H) 3.73 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.08 - 4.23 (m, 1 H) 4.36 (br s, 1 H) 4.6 - 4.72 (m, 3 H) 7.01 - 7.10 (m, 2 H) 7.12 - 7.15 (m, 1 H) 7.15 - 7.30 (m, 5 H) 7.87 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.25 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.64 (br s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 553.3 [M+H]⁺

Ejemplo 429. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-fenetilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

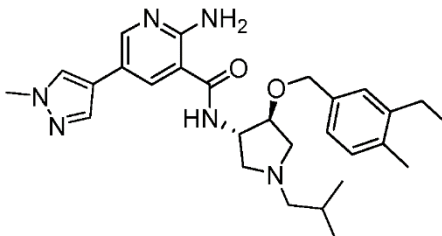
Usando fenilacetaldehído, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 426.



MS (ESI, m/z): 539.3 [M+H]⁺

Ejemplo 430. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-isobutilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

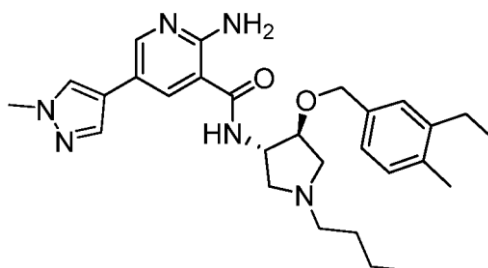
Usando isobutiraldehído, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 426.



¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.04 (br d, J=3.52 Hz, 6 H) 1.14 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.10 (dt, J=13.65, 6.97 Hz, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.58 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 3.14 (br d, J=6.46 Hz, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 1 H) 3.52 (br s, 1 H) 3.70 - 3.83 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.99 - 4.17 (m, 1 H) 4.41 (br d, J=16.43 Hz, 1 H) 4.59 - 4.75 (m, 3 H) 7.02 - 7.12 (m, 2 H) 7.15 (br s, 1 H) 7.87 (br s, 1 H) 8.05 (br d, J=11.15 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.59 (br s, 1 H);
MS (ESI, m/z): 491.3 [M+H]⁺

Ejemplo 431. 2-amino-N-((3S,4S)-1-butil-4-((3-etil-4-metilbencil)-oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

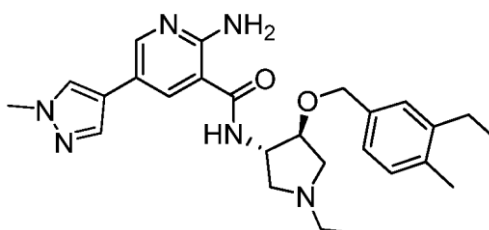
Usando butiraldehído, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 426.



MS (ESI, m/z): 491.4 [M+H]⁺

Ejemplo 432. 2-amino-N-((3S,4S)-1-etil-4-((3-etil-4-metilbencil)-oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

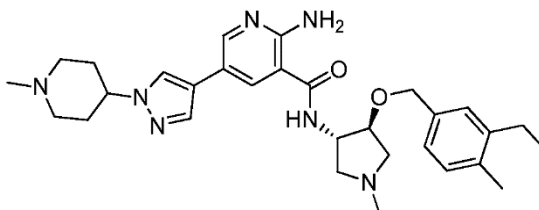
Usando acetaldehído, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 426.



MS (ESI, m/z): 463.3 [M+H]⁺

Ejemplo 433. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

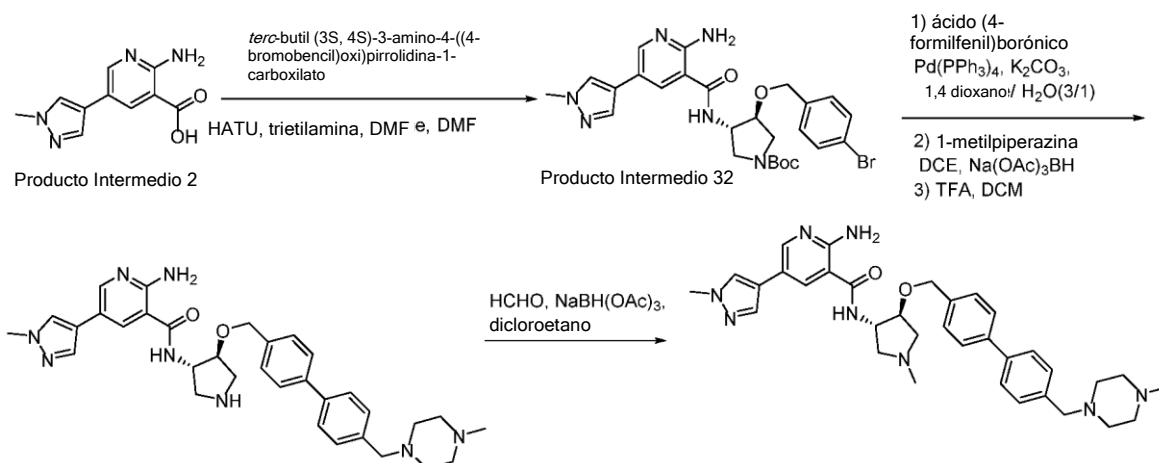
A partir del compuesto 359, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 426.



MS (ESI, m/z): 532.3 [M+H]⁺

Ejemplo 434 y Ejemplo 435.

Esquema de preparación de los compuestos del ejemplo 434 y 435:



Producto Intermedio 32.

A una mezcla de producto intermedio 2 (350 mg, 1.60 mmol) y trietilamina (0.34 ml, 2.41 mmol) en 4 ml de DMF se añadió HATU (732 mg, 1.92 mmol) seguido por terc-butil (3S,4S)-3-amino-4-((4-bromobencil)oxi)pirrolidina-1-carboxilato (657 mg, 1.76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El producto

crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 700 mg de sólido blancuzco.
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (br s, 9 H) 3.42 (br d, J=10.56 Hz, 1 H) 3.51 - 3.65 (m, 2 H) 3.80 (dd, J=12.03, 5.58 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.03 - 4.20 (m, 1 H) 4.54 - 4.77 (m, 3 H) 6.29 (br s, 2 H) 7.25 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.46 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.53 (br s, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 2 H) 8.29 (d, J=1.76 Hz, 1 H);
 MS (ESI, m/z): 571.2 [M+H]⁺

Ejemplo 434. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

A una mezcla de producto intermedio 32 (40 mg, 0.07 mmol) y ácido 4-((4-metilpiperazin-1-il)-metilfenilborónico pinacol éster (27 mg, 0.08 mmol) en 0.4 ml de 1,4-dioxano/agua (3/1) se añadió K₂CO₃ (29 mg, 0.21 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0.003 mmol) Pd(PPh₃)₄. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió con 0.5 ml de CH₂Cl₂/TFA (10/1) y la mezcla se agitó por 2 hrs. Después de concentrar al vacío, el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 30 mg del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.88 (s, 3 H) 2.91 - 3.13 (m, 4 H) 3.31 - 3.46 (m, 4 H) 3.52 - 3.65 (m, 3 H) 3.80 (dd, J=12.91, 7.04 Hz, 1 H) 3.87 - 3.96 (m, 5 H) 4.39 - 4.45 (m, 1 H) 4.71 - 4.83 (m, 3 H) 7.46 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.49 (br d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.62 (dd, J=8.22, 2.35 Hz, 4 H) 7.87 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.25 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=1.76 Hz, 1 H);
 MS (ESI, m/z): 581.4 [M+H]⁺

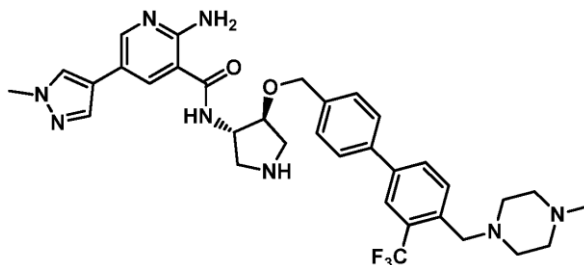
Ejemplo 435. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-1-metil-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-nicotinamida

A una mezcla del compuesto 434 (52 mg, 0.09 mmol) en 0.4 ml de 1,2-dicloroetano se añadió formaldehído (0.015 ml, 0.18 mmol) seguido por NaBH(OAc)₃ (38 mg, 0.28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 35 mg del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.94 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.36 - 3.47 (m, 6 H) 3.48 - 3.58 (m, 6 H) 3.91 (s, 3 H) 4.27 (s, 2 H) 4.44 (br s, 1 H) 4.72 - 4.83 (m, 3 H) 7.49 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=2.35 Hz, 1 H);
 MS (ESI, m/z): 595.3 [M+H]⁺

Ejemplo 436. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-pirrolidin-3-il)nicotinamida

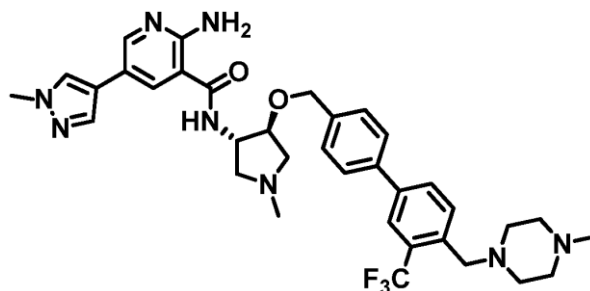
Usando ácido (4-formil-3-(trifluorometil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 434.



MS (ESI, m/z): 649.3 [M+H]⁺

Ejemplo 437. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-1-metil-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

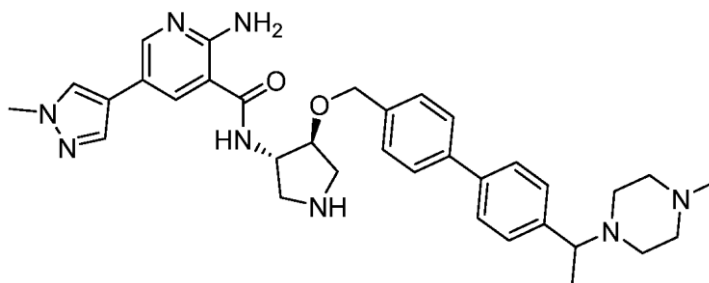
A partir del compuesto 436, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 435.



MS (ESI, m/z): 663.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 438. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil-4-il]metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

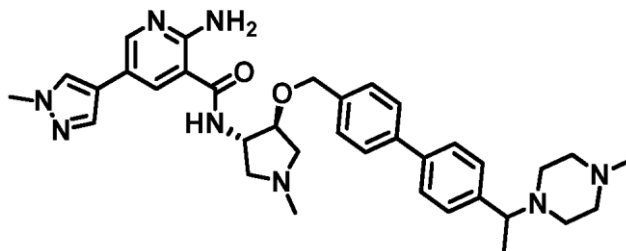
Usando ácido (4-acetilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 434.



MS (ESI+) m/z 595.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 439. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-1-metil-4-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil-4-il]metoxi)pirrolidin-3-il)-nicotinamida

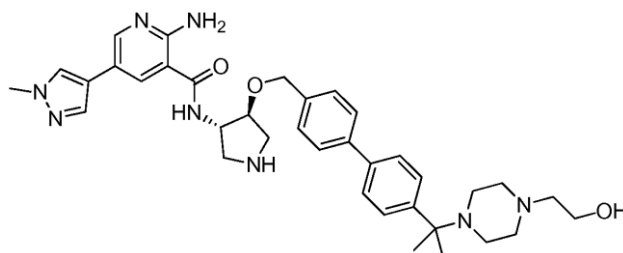
A partir del compuesto 438, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 435.



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.65 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.08 - 3.17 (m, 2 H) 3.46 (br s, 4 H) 3.93 (s, 3 H) 4.16 (br d, $J=6.65$ Hz, 2 H) 4.49 (s, 1 H) 4.75 - 4.87 (m, 3 H) 7.51 (dd, $J=8.22$, 4.70 Hz, 4 H) 7.57 - 7.70 (m, 4 H) 7.88 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.26 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 8.68 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 609.4 $[M+H]^+$

Ejemplo 440. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil-4-il]metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

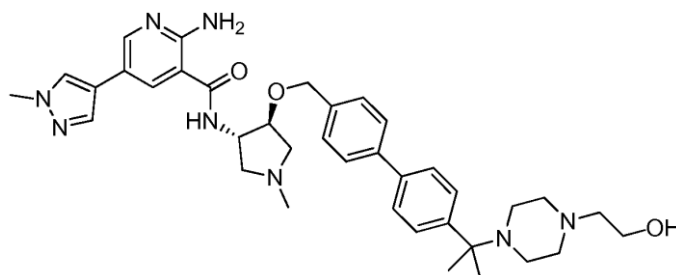
Usando ácido (4-(2-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)propan-2-il)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 434.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.77 (s, 6 H) 3.50 - 3.68 (m, 6 H) 3.80 (s, 1 H) 3.83 - 3.89 (m, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 4.42 (br d, J=4.30 Hz, 1 H) 4.73 - 4.88 (m, 3 H) 7.52 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.67 - 7.84 (m, 3 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.26 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.35 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 639.4 [M+H]⁺

Ejemplo 441. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

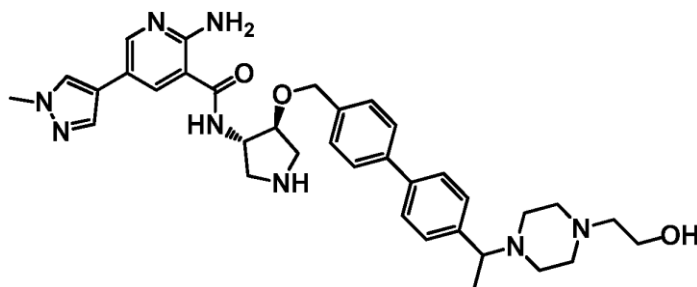
A partir del compuesto 440, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 435.



MS (ESI, m/z): 653.4 [M+H]⁺

Ejemplo 442. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

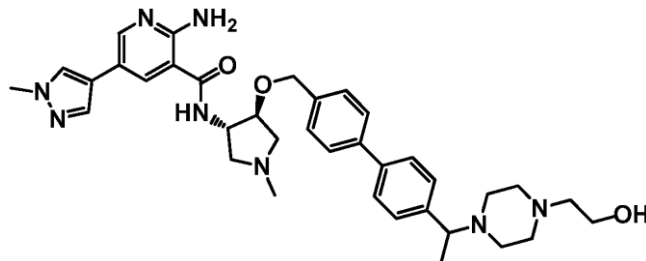
Usando ácido (4-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 434.



MS (ESI, m/z): 625.4 [M+H]⁺

Ejemplo 443. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

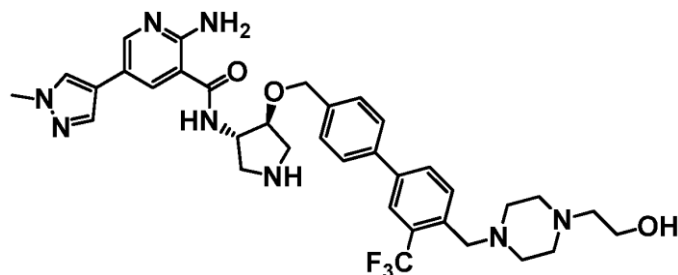
A partir del compuesto 442, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 435.



MS (ESI, m/z): 639.4 [M+H]⁺

Ejemplo 444. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bi-fenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

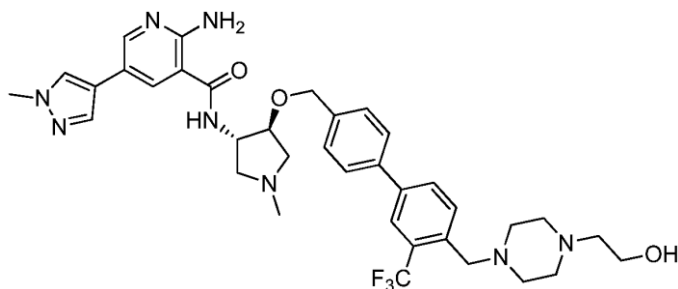
Usando ácido (4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 434.



MS (ESI, m/z): 679.3 [M+H]⁺

Ejemplo 445. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

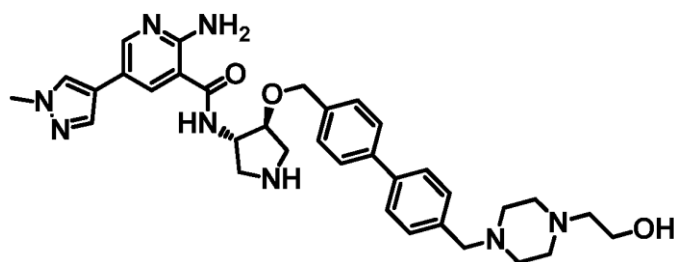
Usando 1-(4-bromo-2-(trifluorometil)bencil)piperazina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 435.



MS (ESI, m/z): 693.3 [M+H]⁺

Ejemplo 446. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

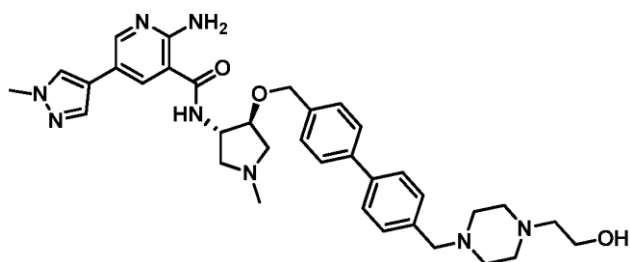
Usando ácido (4-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 434.



MS (ESI, m/z): 611.3 [M+H]⁺

Ejemplo 447. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

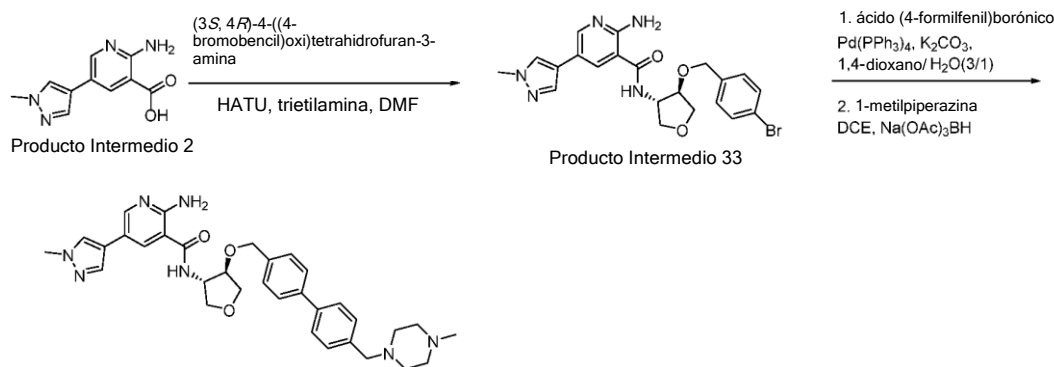
A partir del compuesto 446, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 435.



MS (ESI, m/z): 625.4 [M+H]⁺

Ejemplo 448. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 448:



Producto Intermedio 33.

Usando el producto intermedio 2 y (3S,4R)-4-((4-bromobencil)oxi)tetrahidrofuran-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el producto intermedio 4.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 3.81 (td, J=10.27, 2.35 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.05 (dd, J=9.98, 5.28 Hz, 1 H) 4.11 (dd, J=9.39, 5.87 Hz, 1 H) 4.13 - 4.16 (m, 1 H) 4.55 (dd, J=3.81, 2.05 Hz, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 4.63 (d, J=12.33 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=12.33 Hz, 1 H) 7.30 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.07 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=1.76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 472.1 [M+H]⁺

Ejemplo 448. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida

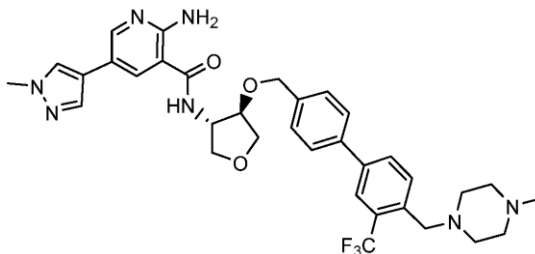
Usando el producto intermedio 33, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 172.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.87 (s, 3 H) 3.80 - 3.89 (m, 4 H) 3.92 (s, 3 H) 4.04 - 4.15 (m, 2 H) 4.19 - 4.25 (m, 1 H) 4.57 - 4.63 (m, 1 H) 4.71 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 4.82 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 4 H) 7.57 - 7.63 (m, 4 H) 7.88 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 582.3 [M+H]⁺

Ejemplo 449. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida

Usando ácido (4-formil-3-(trifluorometil)fenil)borónico pinacol éster pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 448.

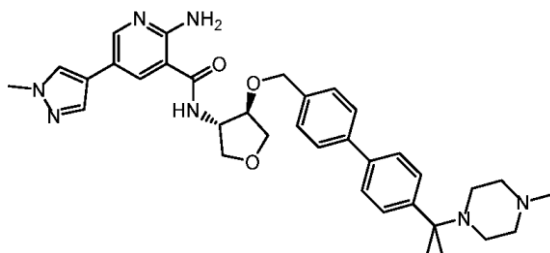


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.91 (s, 3 H) 3.80 - 3.91 (m, 5 H) 3.94 (s, 2 H) 4.12 (dd, J=9.59, 5.48 Hz, 2 H) 4.23 (br s, 1 H) 4.62 (br s, 1 H) 4.74 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.88 (d, J=13.30 Hz, 4 H) 8.03 (s, 1 H) 8.25 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=1.96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 650.3 [M+H]⁺

Ejemplo 450. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-((2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida

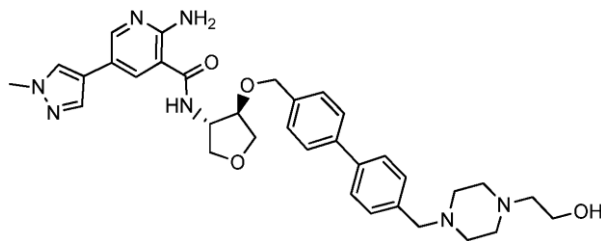
Usando ácido (4-formil-3-(trifluorometil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 448.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.62 (s, 6 H) 2.89 (s, 3 H) 3.04 (br s, 2 H) 3.34 - 3.47 (m, 4 H) 3.82 - 3.91 (m, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.12 (td, J=10.56, 5.48 Hz, 2 H) 4.22 (br s, 1 H) 4.61 (br s, 1 H) 4.66 - 4.77 (m, 1 H) 4.81 - 4.88 (m, 1 H) 7.47 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.58 - 7.70 (m, 6 H) 7.89 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.24 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=1.96 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 610.2 [M+H]⁺

Ejemplo 451. 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

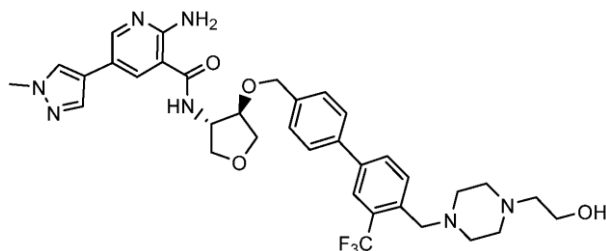
Usando ácido (4-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 448.



MS (ESI, m/z): 612.3 [M+H]⁺

Ejemplo 452. 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

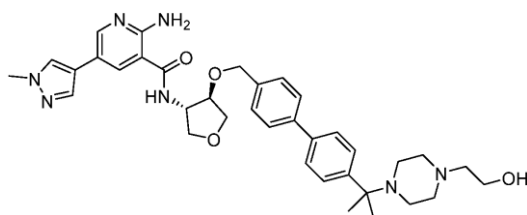
Usando ácido (4-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 448.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.62 (br s, 4 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 3.82 - 3.84 (m, 2 H) 3.85 - 3.91 (m, 2 H) 3.94 (s, 2 H) 4.06 - 4.17 (m, 2 H) 4.23 (br s, 1 H) 4.62 (br s, 1 H) 4.74 (m, 1 H) 7.52 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.65 (m, J=8.22 Hz, 2 H) 7.86 (s, 2 H) 7.89 (s, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.25 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=1.96 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 680.3 [M+H]⁺

Ejemplo 453. 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

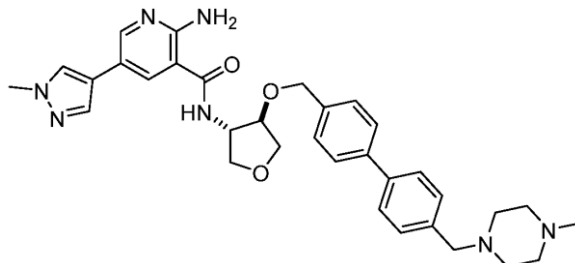
Usando ácido (4-(2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)propan-2-il)fenil)borónico pinacol éster, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 448.



MS (ESI, m/z): 640.2 [M+H]⁺

Ejemplo 454. 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(trans-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida

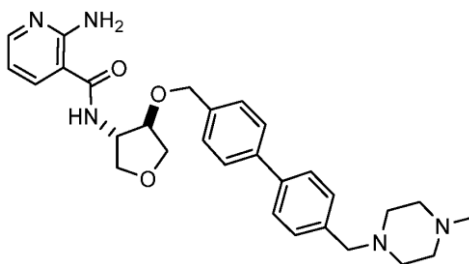
Usando trans-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-tetrahidrofuran-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 448.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.88(s, 3 H) 3.76 - 3.89 (m, 4 H) 4.09 (ddd, J=16.92, 9.88, 5.28 Hz, 2 H) 4.20 (br d, J=4.70 Hz, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.70 (br d, J=11.74 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=7.43, 6.26 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.22 Hz, 4 H) 7.56 - 7.67 (m, 4 H) 7.99 - 8.06 (m, 1 H) 8.40 (dd, J=7.43, 1.56 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 582.3 [M+H]⁺

Ejemplo 455. 2-amino-N-(trans-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida

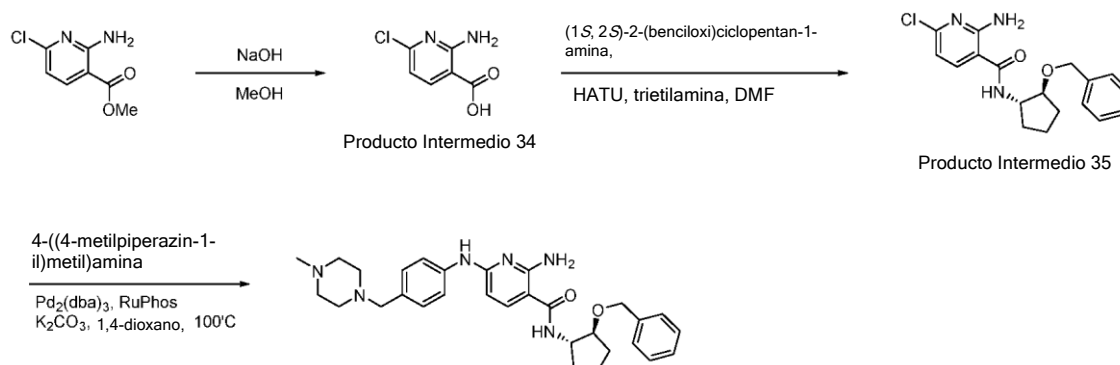
Usando ácido 2-aminonicotínico y trans-4-((4-bromobencil)oxi)tetrahidrofuran-3-amina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 448.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.88(s, 3 H) 3.76 - 3.89 (m, 4 H) 4.09 (ddd, J=16.92, 9.88, 5.28 Hz, 2 H) 4.20 (br d, J=4.70 Hz, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.70 (br d, J=11.74 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=7.43, 6.26 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.22 Hz, 4 H) 7.56 - 7.67 (m, 4 H) 7.99 - 8.06 (m, 1 H) 8.40 (dd, J=7.43, 1.56 Hz, 1 H);
MS (ESI, m/z): 502.3 [M+H]⁺

Ejemplo 456. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)nicotinamida

Esquema de preparación del compuesto del ejemplo 456:



Producto Intermedio 34.

A una suspensión de metil 2-amino-6-cloronicotinato (100 mg, 0.54 mmol) en 3 ml de MeOH se añadió 2N NaOH (1 ml, 2 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C por 1 hr, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó (1 ml de 2N HCl), y el precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH, y se secó para dar 80 mg de sólido blancuzco.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.61 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.53 (br s, 2 H) 8.01 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 173.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Producto Intermedio 35.

A una mezcla de producto intermedio 34 (50 mg, 0.29 mmol) y trietilamina (0.061 ml, 0.43 mmol) en 2 ml de DMF se añadió HATU (132 mg, 0.35 mmol) seguido por (1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentan-1-amina (55 mg, 0.29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y luego se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 80 mg del compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.39 - 1.52 (m, 1 H) 1.68 - 1.81 (m, 2 H) 1.83 - 1.89 (m, 1 H) 1.89 - 2.02 (m, 1 H) 2.27 (td, $J=13.69$, 7.83 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 1 H) 4.27 - 4.37 (m, 1 H) 4.58 - 4.67 (m, 2 H) 5.79 (br d, $J=6.26$ Hz, 1 H) 6.51 (br s, 2H) 6.56 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 5 H) 7.39 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 345.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

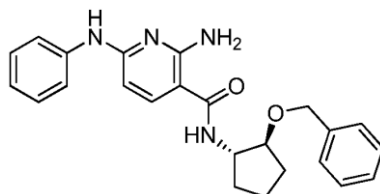
Ejemplo 456. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)nicotinamida

A una mezcla de producto intermedio 35 (186 mg, 1 mmol) y 4-((4-metilpiperazina-1-il)metil)anilina (240 mg, 1.2 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano se añadió 480 mg de K_2CO_3 seguido por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc, se secó sobre anhidro MgSO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar 170 mg de sólido blancuzco.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.57 (br dd, $J=13.30$, 7.04 Hz, 1 H) 1.66 - 1.87 (m, 3 H) 1.97 (dt, $J=13.01$, 6.60 Hz, 1 H) 2.13 (br dd, $J=13.11$, 6.85 Hz, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 3.44 - 3.62 (m, 4 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 6.25 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.35 (m, 4 H) 7.43 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H) 8.08 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 515.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 457. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-(fenilamino)-nicotinamida

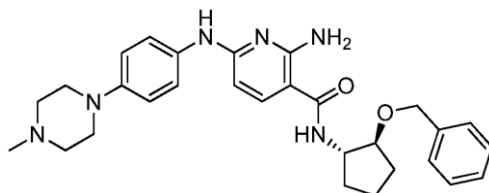
Usando anilina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 456.



MS (ESI, m/z): 403.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 458. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)nicotinamida

Usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 456.



MS (ESI, m/z): 501.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ensayo bioquímico

Para la SAR (relación estructura-actividad) y el tamizaje de compuestos, se empleó el ensayo LanthaScreen™ TR-FRET (transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo) mediante el uso del anticuerpo marcado con Terbio (Tb) específico de fosfotirosina con un poli-GT (glutamato-tirosina) marcado con fluoresceína como un sustrato. Tras la excitación a 340 nm por UV, la energía del donante Tb del anticuerpo se transfiere a la fluoresceína del sustrato de poli

GT fosforilado, y la fluoresceína emite luz a 520 nm. La relación entre la intensidad de la emisión primaria a 495 nm y la de la emisión secundaria a 520 nm se usó para cuantificar el nivel de actividad de la quinasa. Se compraron las proteínas recombinantes de los dominios catalíticos humanos c-MER y AXL, el sustrato poli-GT marcado con fluoresceína, los anticuerpos anti-tirosina fosforilada marcados con Tb, el tampón de ensayo de quinasa y la solución de EDTA 0,5 M (Life technologies, Estados Unidos). Los ensayos TR-FRET se llevaron a cabo en la placa blanca de 384 pocillos de poco volumen (Corning, Estados Unidos). Para medir la inhibición de la actividad de la quinasa mediada por compuesto, las quinazas recombinantes se incubaron previamente con los compuestos de prueba durante 20 minutos antes de la adición de sustratos poli-GT marcados con fluoresceína 200 nM y ATP 10 uM, y después la reacción se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió EDTA 10 mM para terminar la reacción enzimática, y se determinó el nivel de fosforilación del sustrato poli-GT después de 30 minutos de incubación con anticuerpo marcado con Tb 2 nM. La intensidad de fluorescencia se midió con el lector de placas Envision™ (PerkinElmer, Estados Unidos).

Ensayo de la quinasa MER en células mediante el uso del sistema celular BaF3

CD8-MerTK es una proteína de fusión quimérica que consiste en los dominios extracelular y transmembrana del CD8 α humano (aminoácidos 1 a 209) en su extremo N-terminal y el dominio quinasa y porciones intracelulares de MerTK (aminoácidos 521-994) en su extremo C-terminal. Para establecer un ensayo de quinasa *en células* para la quinasa MerTK, las células Ba/F3 dependientes de IL-3 de origen linfocitoide murino se transfectaron con CD8-MerTK. La línea resultante de Ba/F3-CDM validó después que la proliferación de células Ba/F3-CDM es completamente dependiente de la actividad de la actividad de la quinasa MerTK cuando se cultiva en ausencia de IL-3. Para un ensayo celular de rutina, se sembraron células Ba/F3-CDM a 2000 células por pocillo en una placa de cultivo celular de 384 pocillos que contenía medio de cultivo DMEM/FBS al 10 % y se incubaron durante 24 horas antes de la adición de compuestos diluidos previamente en medio de cultivo. Después del tratamiento con los compuestos, las células se incubaron adicionalmente durante 48 horas y se midió la proliferación. Para discriminar una inhibición del crecimiento de Ba/F3 por una inhibición específica de la quinasa MerTK después del tratamiento con compuestos frente a la inhibición del crecimiento debido a una citotoxicidad no pretendida no específica de los compuestos, se llevó a cabo rutinariamente conjuntos de control de células Ba/F3 en paralelo que se cultivaron en medio de crecimiento suplementado con IL-3. En presencia de IL-3, la proliferación de Ba/F3 ya no es dependiente de la actividad de MerTK. El crecimiento y la proliferación celular se midieron con el sistema Celltiter-Glo™ (Promega, Estados Unidos) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El valor de la concentración inhibitoria del crecimiento semimáxima (GI₅₀) se calculó con el software Prism6.0 (GraphPad, Estados Unidos).

TABLA 1. Valores bioquímicos de IC50 y GI50 inhibitoria del crecimiento celular.

Compuesto núm.	Inhibición de Mer TK (IC50)	Inhibición del crecimiento celular (GI50)
1	+++	+
2	++	
3	++	
4	+	
5	+	
6	+++	
7	+++	
8	+++	
9	+++	
10	++	
11	+++	
12	++	
13	+++	
14	+++	
15	+	+
16	+++	
17	+++	
18	+++	
19	+++	
20	+++	
21	++++	+
22	+++	
23	++	+
24	+++	
25	+++	
26	++	
27	++	
28	++	
29	++	
30	+	
31	+	
32	+	
33	++	
34	++	

ES 2 799 300 T3

5	35	+	
	36	+	
	37	++	
	38	++	
10	39	++	
	40	++	
	41	+++	
	42	+	
15	43	++	
	44	++	+
	45	++	
	46	++	
20	47	++	
	48	++	
	49	++	
	50	+	
25	51	+	
	52	++	
	53	+	
	54	++	
30	55	+	
	56	+	
	57	+	
	58	+	
35	59	+	
	60	++	
	61	++	
	62	+	
40	63	+++	+
	64	++	
	65	+++	++
	66	+	
45	67	++	
	68	+++	+
	69	+	
	70	+	
50	71	+	
	72	+	
	73	+	
	74	+	

ES 2 799 300 T3

5	75	+	
	76	+	
	77	++	
	78	+++	+
	79	+	
10	80	++	
	81	+++	+
	82	++	
15	83	+	
	84	++	
	85	++	
20	86	++++	+++
	87	++	
	88	++	
25	89	++	
	90	+	
	91	+	
30	92	+	
	93	++	+
	94	+	
35	95	+	
	96	+	
	97	+	
40	98	+	
	99	+	
	100	+	
45	101	++	
	102	+	
	103	+	
50	104	+	
	105	+	
	106	+	
55	107	+	
	108	+	
	109	+	
60	110	+	
	111	+	
	112	+	
65	113	+	
	114	+	

ES 2 799 300 T3

5	115	+	
	116	+	
	117	+	
	118	+	
10	119	+	
	120	+	
	121	+	
	122	+	
15	123	+	
	124	+	
	125	+	
	126	+	
20	127	+	
	128	+	
	129	+	
	130	+++	+
30	131	+	
	132	++	
	133	+	
	134	+++	
35	135	+++	+
	136	++++	+++
	137	++++	++++
	138	++++	+
40	139	+	
	140	+++	
	141	+++	
	142	++++	+++
50	143	+	
	144	++++	++
	145	++++	+
	146	++++	++++
55	147	++++	+++
	148	++++	+
	149	+++	+
	150	+++	+
60	151	+++	
	152	+++	
	153	++++	++
	154	++	+

ES 2 799 300 T3

	155	+++	+
	156	++++	++++
5	157	++++	+++
	158	++	+
	159	++++	+++
10	160	+++	+++
	161	++++	++++
	162	+++	
15	163	++	
	164	+	+
	165	+	
20	166	+	
	167	++++	
	168	++	+
25	169	+	
	170	+	
	171	+	
30	172	++++	++++
	173	+++	+
	174	++++	+++
35	175	+++	+
	176	+++	+
	177	++++	+++
40	178	++	+
	179	++++	+++
	180	++++	+
45	181	++++	++++
	182	++++	++++
	183	++++	++++
50	184	++++	++++
	185	++++	+++
	186	++++	++++
55	187	++++	++++
	188	++++	++++
	189	++++	+++
60	190	++++	++++
	191	++++	+++
	192	++++	++++
65	193	++++	++++
	194	++++	++++

ES 2 799 300 T3

5	195	++++	++++
	196	++++	+++
	197	++++	++++
	198	++++	++++
	199	++++	++++
10	200	++++	+++
	201	+++	+++
	202	++++	+++
15	203	++++	+++
	204	++++	
	205	++++	++++
20	206	++++	+++
	207	++++	
	208	++++	++++
25	209	++++	++++
	210	++++	++++
	211	++++	++++
30	212	++++	+
	213	++++	+++
	214	++++	++++
35	215	++++	++++
	216	++++	++++
	217	++++	++++
40	218	++++	++++
	219	++++	++++
	220	++++	++++
45	221	++++	++++
	222	++++	++++
	223	++++	+++
50	224	++++	+++
	225	++++	+++
	226	++++	++++
55	227	++++	++++
	228	++++	+++
	229	++++	++++
60	230	++++	++++
	231	++++	
	232	++++	++
65	233	++++	+++
	234	++	

ES 2 799 300 T3

5	235	++++	++
	236	++++	++++
	237	++++	++++
	238	++++	++++
	239	++++	++++
10	240	++++	++++
	241	++++	++
	242	++++	++++
15	243	++	+
	244	+	
	245	++++	++
20	246	++++	+++
	247	++++	+++
	248	+++	+
25	249	++++	+
	250	++++	+++
	251	++++	+
30	252	+++	+
	253	+++	+
	254	+++	+
35	255	+++	++
	256	+++	
	257	+++	+
40	258	+++	
	259	++	
	260	+++	
45	261	++	
	262	+	
	263	+	
50	264	+	
	265	++	
	266	++	
55	267	+	
	268	++	
	269	++	
60	270	+++	
	271	+++	
	272	+++	
65	273	+++	+
	274	+++	

ES 2 799 300 T3

5	275	+++	++
	276	+++	
	277	+++	
	278	+++	
	279	+++	
10	280	+++	
	281	+++	
	282	+++	
	283	+++	
	284	+++	
15	285	+++	
	286	+++	
	287	++	+
	288	++	
	289	+++	
20	290	+++	
	291	+++	
	292	+++	
	293	+++	+
	294	++	
25	295	++	
	296	++	
	297	+++	+
	298	++	
	299	+++	
30	300	+++	
	301	+++	
	302	+++	+
	303	+++	
	304	+++	
35	305	++	
	306	+++	
	307	+++	
	308	++	
	309	++	
40	310	++	
	311	+++	
	312	+++	
	313	+++	+
	314	+++	

ES 2 799 300 T3

5	315	+++	
	316	+++	
	317	++	
	318	++++	++
10	319	+++	
	320	+++	
	321	+++	+
	322	+++	
15	323	+++	
	324	+++	
	325	++++	+
	326	+++	
20	327	++++	+
	328	++++	++
	329	++++	
	330	++++	
25	331	+++	+
	332	+++	
	333	+++	+
	334	++	
30	335	++	
	336	++	
	337	++++	++
	338	+++	+
35	339	+++	
	340	+++	+
	341	+++	
	342	++++	
40	343	+++	
	344	+++	
	345	+++	
	346	+++	+
45	347	++++	+
	348	++++	+
	349	+++	+
	350	+++	
50	351	+++	
	352	+++	+
	353	+++	
	354	++	

ES 2 799 300 T3

5	355	+++	+
	356	+++	+
	357	+++	+
	358	+++	+
	359	+++	+
10	360	++++	+
	361	+++	+
	362	+	
15	363	++++	+++
	364	++++	++++
	365	+++	+
20	366	++++	++++
	367	++++	++++
	368	++++	++++
25	369	++++	++++
	370	++++	++++
	371	++++	++++
30	372	++++	++++
	373	++++	+++
	374	++++	+++
35	375	++++	++++
	376	++++	++++
	377	++++	++++
40	378	++++	++++
	379	++++	++++
	380	++++	++++
45	381	++++	++++
	382	++++	
	383	++++	++++
50	384	++++	++++
	385	++++	+++
	386	++++	++++
55	387	++++	++++
	388	++++	+++
	389	++++	+++
60	390	++++	+++
	391	++++	+
	392	+++	+
65	393	++	+
	394	++++	++

ES 2 799 300 T3

5	395	++++	++
	396	++++	+
	397	+++	+
	398	+++	++
	399	++++	++
10	400	++++	++
	401	++++	+
	402	++	+
	403	++	++
	404	++	+
20	405	++++	+++
	406	+++	+
	407	+++	++
	408	+++	+
	409	+++	+
25	410	+++	+
	411	++++	+++
	412	++++	+
	413	++++	++
	414	+++	+
35	415	++++	+
	416	++++	+++
	417	+++	++
	418	+++	++
	419	++++	+
40	420	+++	+
	421	+++	+
	422	+++	+
	423	+++	++
	424	+++	+
50	425	+++	++
	426	++++	++
	427	+++	+
	428	+++	+
	429	++	+
60	430	+++	+
	431	+++	+
	432	+++	
	433	++++	+++
	434	++++	++

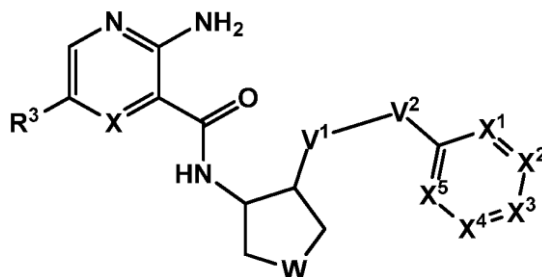
435	++++	+++
436	++++	++
437	++++	++++
438	++++	++
439	++++	+++
440	++++	+
441	++++	+++
442	++++	+
443	++++	++++
444	++++	+
445	++++	++++
446	++++	+
447	++++	++++
448	++++	++++
449	++++	++++
450	++++	++++
451	++++	++++
452	++++	++++
453	++++	+++
454	++++	
455	+++	
456	+	
457	+	
458	+	
++++: IC50<10, +++: 10≤IC50<100, ++: 100≤IC50<1000, +: IC50≥1000 nM ++++: GI50<100, +++: 100≤GI50<500, ++: 500≤GI50<1000, +: GI50≥1000 nM		

Como puede verse en la Tabla 1 anterior, los compuestos heterocíclicos de la presente invención mostraron la actividad de Mer, cuyos compuestos son útiles para la prevención y/o el tratamiento del cáncer.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico representado por la siguiente Fórmula Ib, un estereoisómero del mismo, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Ib]



en donde

X es CH, o N;

W es CH₂, NR¹¹, u O;

V¹ y V² son cada uno independientemente CR¹³R^{13'}, NR¹³, u O;

al menos uno de V¹ y V² es CR¹³R^{13'};

X¹ a X⁵ son iguales o diferentes entre sí, y son cada uno independientemente CR¹⁴ o N;

al menos uno de X¹ a X⁵ es CR¹⁴;

R³ es H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₃, cicloalquenilo, alquenilo C₂₋₆, arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, o alquilheterociclilo C₁₋₂ cuyo arilo, biarilo, heteroarilo, heterobiarilo, heterociclilo, alquilarilo C₁₋₂, alquilheteroarilo C₁₋₂, o alquilheterociclilo C₁₋₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R⁸ es H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilarilo C₁₋₃, o C(=O)R¹⁰ cuyo alquilo C₁₋₆ o alquilarilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R⁹ es halógeno, hidroxilo, -CN, -NO₂, -COOH, -(C=O)H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -NR¹⁵R¹⁶, -L-NR¹⁵R¹⁶, -L-COOR¹⁷, -L-alquilo, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-heteroarilo, o -L-arilo cuyo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -L-alquilo, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-heteroarilo o -L-arilo puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo, -CN, -NR¹⁵R¹⁶, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, arilo, heterociclilo, -L-heterociclilo, o -(CH₂)₁-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₃ o alquilarilo C₁₋₃;

R¹¹ es H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilarilo C₁₋₃ o C(=O)R¹⁰ cuyo alquilo C₁₋₆ o alquilarilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R¹³ y R^{13'} son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₃; cada R¹⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, hidroxilo, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -NR¹⁵R¹⁶, -L-alquilo, -L-heterociclilo, -L-heteroarilo o -L-arilo cuyo alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁹; o grupos adyacentes entre una pluralidad de R¹⁴ están unidos entre sí para formar un anillo cíclico de 3-7 miembros o un anillo heterocíclico que contiene 1 o 2 de NR¹¹ O o S, y el anillo cíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógeno(s), alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o SO₂R¹⁷;

R¹⁷ es H, alquilo C₁₋₃ o alquilarilo C₁₋₃;

L es alquilo C₁₋₃, alquiloO C₁₋₃, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -(CH₂)₁-C(=O)-(CH₂)_m-, C(=O)O, -(CH₂)₁-C(=O)NH-(CH₂)_m-, -(CH₂)₁-NHC(=O)-(CH₂)_m-, -(CH₂)₁-NH-(CH₂)_m-, NR⁸, -NH-C(=O)-CR¹⁵R¹⁶-NH-C(=O)-, NHC(=O), O, O(C=O) S, S, S(=O), o SO₂; y

1 y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 2.

2. El compuesto heterocíclico, el estereoisómero del mismo, el enantiómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde el compuesto heterocíclico representado por la fórmula Ib está representado por cualquiera de los siguientes compuestos.

Ejemplo 1	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 2	2-amino-N-((1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

	Ejemplo 3	2-amino-N-(trans-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
5	Ejemplo 4	2-amino-N-((1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 5	2-amino-N-(cis-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 6	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((2-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 7	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 8	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 9	2-amino-N-(trans-2-((4-etilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 10	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-isopropilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 11	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 12	2-amino-N-((1R,2R)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 13	2-amino-N-(trans-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 14	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 15	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,6-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 16	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,5-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 17	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,5-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 18	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
50	Ejemplo 19	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etil-3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
55	Ejemplo 20	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dietilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 21	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
60	Ejemplo 22	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-propilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
65		

Ejemplo 23	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ciclopentilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 24	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-isopropilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 25	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-(prop-1-en-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 26	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ciclopropilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 27	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ciclobutilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 28	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etinilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 29	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 30	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-nitrobencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 31	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-cianobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 32	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-hidroxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 33	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metiloxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 34	2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-metoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 35	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 36	2-amino-N-((1R,2R)-2-((4-metoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 37	2-amino-N-(trans-2-((3,5-dimetoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 38	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-dimetoxibencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 39	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-fenoxibencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
Ejemplo 40	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
Ejemplo 41	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(metiltio)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

	Ejemplo 42	metil3-(((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamido)ciclopentil)oxi)metil)benzoato
5	Ejemplo 43	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-clorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 44	2-amino-N-(trans-2-((3-clorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 45	2-amino-N-(trans-2-((4-clorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 46	2-amino-N-(trans-2-((3,4-diclorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 47	2-amino-N-(trans-2-((2-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 48	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 49	2-amino-N-(trans-2-((4-bromo-2-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 50	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(trans-2-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 51	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-bromobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 52	2-amino-N-(trans-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 53	2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-bromo-4-fluorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 54	2-amino-N-((1S,2S)-2-(1-(4-bromofenil)etoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 57	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperidina-4-carboxamido)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 61	N-((1S,2S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 62	N-((1S,2S)-2-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
55	Ejemplo 63	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(naftalen-2-ilmetoxi)ciclopentil)nicotinamida
60	Ejemplo 64	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(quinolin-8-ilmetoxi)ciclopentil)nicotinamida
65	Ejemplo 65	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

	Ejemplo 66	N-(trans-2-([1,1'-bifenil]-2-ilmetoxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
5	Ejemplo 67	N-((1S,2S)-2-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 68	N-((1S,2S)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetoxi)ciclopentil)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 76	2-amino-N-(trans-2-(bencil(metil)amino)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 77	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(fenoximetil)ciclopentil)nicotinamida
20	Ejemplo 78	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilfenoxi)metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 80	2-amino-N-((1S,2S)-2-(((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 81	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4,5-trimetilfenoxi)metil)ciclopentil)nicotinamida
30	Ejemplo 82	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-(dimetilamino)fenoxi)metil)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 83	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperidina-1-carbonil)fenoxi)metil)ciclopentil)nicotinamida
35	Ejemplo 84	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-fenoxifenoxi)metil)ciclopentil)nicotinamida
40	Ejemplo 86	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-(((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 88	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2R)-2-fenetilciclopentil)nicotinamida
45	Ejemplo 89	2-amino-N-(trans-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
50	Ejemplo 93	2-amino-N-(4-(benciloxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 94	2-amino-N-(trans-4-(benciloxi)-1-isopropilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
55	Ejemplo 129	3-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
60	Ejemplo 130	3-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
65	Ejemplo 132	3-amino-N-(trans-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida

	Ejemplo 133	3-amino-N-(cis-4-(benciloxi)tetrahidrofuran-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
5	Ejemplo 134	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 135	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 136	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(metilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
20	Ejemplo 137	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 138	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 139	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 140	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 141	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 142	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
50	Ejemplo 143	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(ammometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
55	Ejemplo 144	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(aminometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
60	Ejemplo 145	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-aminoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
65	Ejemplo 146	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 147	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benciloxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 148	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benciloxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 149	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-(piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 150	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 151	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

5	Ejemplo 152	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morfolina-4-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 153	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 154	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(cianometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 155	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 156	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluoro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 157	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluoro-4'-((cis-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 158	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
25	Ejemplo 159	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2-cloro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 160	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-fluoro-4'-((cis-4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 161	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 162	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
40	Ejemplo 163	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
45	Ejemplo 164	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2R)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 165	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 166	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclohexil)nicotinamida
55	Ejemplo 167	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 168	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
60	Ejemplo 169	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
65	Ejemplo 170	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

5	Ejemplo 171	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 172	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
15	Ejemplo 174	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
20	Ejemplo 175	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 176	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
30	Ejemplo 177	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
35	Ejemplo 178	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
40	Ejemplo 179	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
45	Ejemplo 180	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
50	Ejemplo 181	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
55	Ejemplo 182	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
60	Ejemplo 183	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
65	Ejemplo 184	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 185	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 186	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 187	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 188	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-etil-4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 189	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 190	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

5	Ejemplo 191	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 192	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
15	Ejemplo 193	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 194	3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)pirazina-2-carboxamida
25	Ejemplo 195	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-fluoro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 196	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-difluoro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 197	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
40	Ejemplo 198	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3'-metil-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
45	Ejemplo 199	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hidroxi-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
50	Ejemplo 200	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
55	Ejemplo 201	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-metoxi-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
60	Ejemplo 202	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-cloro-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
65	Ejemplo 203	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 204	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 205	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 206	2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-cloro-4'-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 207	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 208	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

	Ejemplo 209	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
5	Ejemplo 210	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 211	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 212	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-difluoro-4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 213	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
25	Ejemplo 214	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
30	Ejemplo 215	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
35	Ejemplo 216	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
40	Ejemplo 217	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
45	Ejemplo 218	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
50	Ejemplo 219	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
55	Ejemplo 220	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
60	Ejemplo 221	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
65	Ejemplo 222	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 223	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 224	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 225	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 226	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

5	Ejemplo 227	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
10	Ejemplo 228	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
15	Ejemplo 229	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
20	Ejemplo 230	6-amino-5'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
25	Ejemplo 231	2-amino-5-cloro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
30	Ejemplo 232	2-amino-5-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
35	Ejemplo 233	2-amino-5-ciano-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
40	Ejemplo 235	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
45	Ejemplo 236	6-amino-5'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
50	Ejemplo 237	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
55	Ejemplo 238	6-amino-2'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
60	Ejemplo 239	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
65	Ejemplo 240	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 242	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 243	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)bencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 244	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(dimetilamino)propil)bencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 245	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 246	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(3-(dimetilamino)propoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 247	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida

	Ejemplo 253	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
5	Ejemplo 254	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 255	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 256	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 257	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 258	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(1-(pirrolidin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 259	2-amino-N-((1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 260	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-diclorobencil)oxi)ciclopentil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 261	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 262	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-(((2-hidroxietil)amino)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 263	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 264	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-cianofenil)nicotinamida
	Ejemplo 265	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-cianofenil)nicotinamida
	Ejemplo 266	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-(cianometil)fenil)nicotinamida
45	Ejemplo 267	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(4-fenoxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 268	2-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-5-(3-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida
50	Ejemplo 269	6-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6'-(hidroximetil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
55	Ejemplo 270	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 271	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
60	Ejemplo 272	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
65	Ejemplo 273	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

	Ejemplo 274	2-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
5	Ejemplo 275	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
10	Ejemplo 276	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 277	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
15	Ejemplo 278	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)fenil)nicotinamida
20	Ejemplo 279	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 280	2-amino-5-(3-fluoro-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
25	Ejemplo 281	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
30	Ejemplo 282	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 283	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
35	Ejemplo 284	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
40	Ejemplo 285	2-amino-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 286	2-amino-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
45	Ejemplo 287	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metiltiazol-5-il)nicotinamida
50	Ejemplo 288	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-(3-hidroxitetrahydrofuran-3-il)-4-metiltiazol-5-il)nicotinamida
	Ejemplo 289	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
55	Ejemplo 290	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)fenil)nicotinamida
60	Ejemplo 291	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida
65	Ejemplo 292	2-amino-5-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida

5	Ejemplo 293	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 294	6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-2'-metoxi-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
10	Ejemplo 295	2-amino-5-(4-(dimetilamino)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 296	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-hidroxifenil)nicotinamida
15	Ejemplo 297	2-amino-5-(3-aminofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 298	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(metilsulfonamido)fenil)nicotinamida
20	Ejemplo 299	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
25	Ejemplo 300	2-amino-5-(3-(aminometil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 301	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(3-hidroxiopropil)fenil)nicotinamida
30	Ejemplo 302	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)amino)metil)fenil)nicotinamida
35	Ejemplo 303	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)nicotinamida
40	Ejemplo 304	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(((S)-piperidin-3-il)amino)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 305	ácido 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)-5-hidroxibenzoico
45	Ejemplo 306	ácido 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)-2-metilbenzoico
50	Ejemplo 307	2-amino-5-(4-aminofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
55	Ejemplo 308	ácido 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
60	Ejemplo 309	ácido 3-amino-5-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
65	Ejemplo 310	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-metil-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida

	Ejemplo 311	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-metil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
5	Ejemplo 312	2-amino-5-(3-amino-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
10	Ejemplo 313	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 314	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-formilfenil)nicotinamida
15	Ejemplo 315	ácido 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
20	Ejemplo 316	ácido 3-(4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)fenil)propanoico
25	Ejemplo 317	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(2-hidroxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 318	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida
30	Ejemplo 319	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)nicotinamida
35	Ejemplo 320	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 321	6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-6'-(hidroximetil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
40	Ejemplo 322	ácido 2-amino-4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
45	Ejemplo 323	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)-3-metoxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 324	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
50	Ejemplo 325	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-fluoro-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
55	Ejemplo 326	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(1-hidroxietyl)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 327	2-amino-5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
60	Ejemplo 328	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
65	Ejemplo 329	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)metil)fenil)nicotinamida

5	Ejemplo 330	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-metil-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
10	Ejemplo 331	2-amino-5-(3-amino-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
15	Ejemplo 332	2-amino-5-(3-amino-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
20	Ejemplo 333	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)-3-metilfenil)nicotinamida
25	Ejemplo 334	2-amino-5-(3-clorofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
30	Ejemplo 335	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(m-tolil)nicotinamida
35	Ejemplo 336	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3,5-dimetilfenil)nicotinamida
40	Ejemplo 337	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-morfolinopirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
45	Ejemplo 338	2-amino-5-(4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 339	2-amino-5-(4-((3-aminopiperidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
55	Ejemplo 340	2-amino-5-(4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
60	Ejemplo 341	2-amino-5-(4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
65	Ejemplo 342	2-amino-5-(4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 343	2-amino-5-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 344	2-amino-5-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-4-metoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 345	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 346	2-amino-5-(4-(((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 347	2-amino-5-(4-(((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 348	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

5	Ejemplo 349	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 350	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
10	Ejemplo 351	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-hidroxifenil)nicotinamida
	Ejemplo 352	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)nicotinamida
15	Ejemplo 353	2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
20	Ejemplo 354	amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 355	2-amino-5-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
25	Ejemplo 356	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
30	Ejemplo 357	2-amino-5-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 358	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
35	Ejemplo 359	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(piperazin-1-il)propan-2-il)fenil)nicotinamida
40	Ejemplo 360	2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etil-4-metilbencil)oxi)ciclopentil)-5-(4-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 361	3-amino-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazina-2-carboxamida
45	Ejemplo 363	2-amino-5-(4-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 364	2-amino-5-(3,4-difluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 365	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
55	Ejemplo 366	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
60	Ejemplo 367	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 368	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
65		

	Ejemplo 369	2-amino-5-(4-(hidroximetil)fenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
5	Ejemplo 370	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(m-tolil)nicotinamida
	Ejemplo 371	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-fenilnicotinamida
10	Ejemplo 372	2-amino-5-(4-hidroxifenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
15	Ejemplo 373	2-amino-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 374	2-amino-5-metil-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
20	Ejemplo 375	6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
25	Ejemplo 376	2-amino-5-(4-metoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
	Ejemplo 377	6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida
30	Ejemplo 378	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
35	Ejemplo 379	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida
40	Ejemplo 380	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 381	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-morfolinofenil)nicotinamida
	Ejemplo 382	2-amino-5-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
50	Ejemplo 383	2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)nicotinamida
55	Ejemplo 384	6-amino-2',6'-difluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 385	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(4-metiltiofen-3-il)nicotinamida
60	Ejemplo 386	6-amino-6'-fluoro-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
65	Ejemplo 387	2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopentil)-5-(1-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

5	Ejemplo 388	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 389	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(hidroximetil)fenil)nicotinamida
10	Ejemplo 390	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 391	2-amino-5-(4-carbamoilfenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
15	Ejemplo 392	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(m-tolil)nicotinamida
20	Ejemplo 393	ácido 4-(6-amino-5-(((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)carbamoil)piridin-3-il)benzoico
	Ejemplo 394	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-fenilnicotinamida
25	Ejemplo 395	6-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida
30	Ejemplo 396	6-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida
	Ejemplo 397	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-vinilnicotinamida
35	Ejemplo 398	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)nicotinamida
40	Ejemplo 399	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-formilfenil)nicotinamida
	Ejemplo 400	2-amino-5-(4-cianofenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
45	Ejemplo 401	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(metilsulfonamido)fenil)nicotinamida
50	Ejemplo 402	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)nicotinamida
55	Ejemplo 403	5-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 404	2-amino-5-(4-(benciloxi)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
60	Ejemplo 405	2-amino-5-(4-(dimetilamino)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
65	Ejemplo 406	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(quinolin-3-il)nicotinamida

	Ejemplo 407	2-amino-5-(benzofuran-2-il)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
5	Ejemplo 408	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(naftalen-1-il)nicotinamida
10	Ejemplo 409	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 410	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(2,4,5-trifluorofenil)nicotinamida
15	Ejemplo 411	2-amino-5-(4-(cianometil)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
20	Ejemplo 412	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 413	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 414	2-amino-N-((3S,4S)-4-(benciloxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 415	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 416	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 417	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-fluorobencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 418	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4-cloro-3-etilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 419	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)fenil)nicotinamida
	Ejemplo 420	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilciclohexil)carbamoil)fenil)nicotinamida
50	Ejemplo 421	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)nicotinamida
55	Ejemplo 422	2-amino-5-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 423	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida
60	Ejemplo 424	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(4-(morfolinometil)fenil)nicotinamida
65	Ejemplo 425	2-amino-5-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida

	Ejemplo 426	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
5	Ejemplo 427	2-amino-N-((3S,4S)-1-bencil-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 428	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-(3-fenilpropil)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 429	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-fenetilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 430	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-isobutilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 431	2-amino-N-((3S,4S)-1-butil-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
30	Ejemplo 432	2-amino-N-((3S,4S)-1-etil-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
35	Ejemplo 433	2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etil-4-metilbencil)oxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
40	Ejemplo 434	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
45	Ejemplo 435	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-1-metil-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
50	Ejemplo 436	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
55	Ejemplo 437	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-1-metil-4-((4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
60	Ejemplo 438	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
65	Ejemplo 439	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4S)-1-metil-4-((4'-(1-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 440	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 441	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 442	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 443	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida

5	Ejemplo 444	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
10	Ejemplo 445	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
15	Ejemplo 446	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)pirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
20	Ejemplo 447	2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
25	Ejemplo 448	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida
30	Ejemplo 449	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida
35	Ejemplo 450	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida
40	Ejemplo 451	2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
45	Ejemplo 452	2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
50	Ejemplo 453	2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida
	Ejemplo 454	2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(trans-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida
	Ejemplo 455	2-amino-N-(trans-4-((4'-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)tetrahidrofuran-3-il)nicotinamida

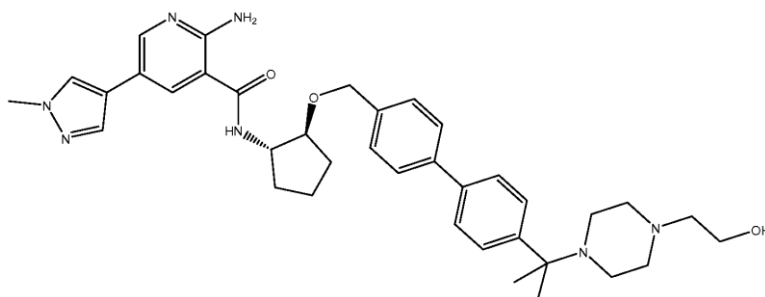
3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico, el estereoisómero del mismo, el enantiómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición comprende, como ingrediente activo, el compuesto heterocíclico, el estereoisómero del mismo, el enantiómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que está influenciada por la inhibición de la quinasa Mer, en donde la enfermedad que está influenciada por la inhibición de la quinasa Mer es cáncer o una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario.
5. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 4, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: glioma, gliosarcoma, astrocitoma anaplásico, meduloblastoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, cordoma, cáncer de garganta, Sarcoma de Kaposi, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de

endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, carcinoma hepático, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, tumor testicular, tumor de Wilms, tumor de Ewing, carcinoma de vejiga, angiosarcoma, endoteliosarcoma, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, sarcoma de las glándulas sebáceas, sarcoma papilar, adenosarcoma papilar, cistadenosarcoma, carcinoma broncogénico, carcinoma medular, mastocitoma, mesotelioma, sinovioma, melanoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, oligodendroglioma, neuroma acústico, hemangioblastoma, meningioma, pinealoma, ependimoma, craneofaringioma, carcinoma epitelial, carcinoma embrionario, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, fibrosarcoma, mixoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, leucemia y lesiones metastásicas secundarias a estos tumores primarios.

6. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 4, en donde la enfermedad relacionada con el sistema inmunitario se selecciona del grupo que consiste en infección y sepsis.

7. Un compuesto heterocíclico, estereoisómero del mismo o enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario o cáncer.

8. Un compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una estructura:

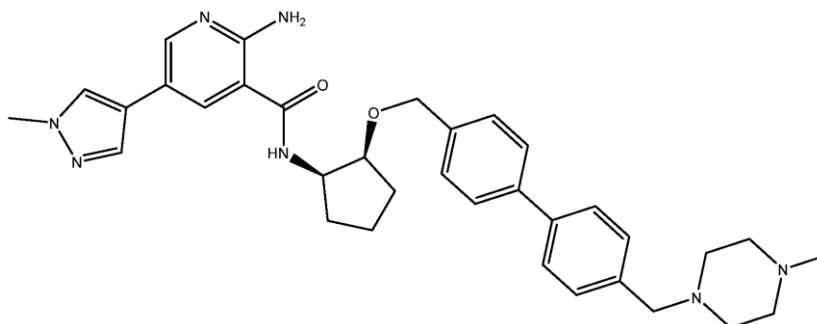


o un estereoisómero del mismo, un enantiómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico, el estereoisómero del mismo, el enantiómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde la composición comprende, como ingrediente activo, el compuesto heterocíclico, el estereoisómero del mismo, el enantiómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que está influenciada por la inhibición de la quinasa Mer, en donde la enfermedad que está influenciada por la inhibición de la quinasa Mer es cáncer o una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario.

11. Un compuesto heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una estructura:



o un estereoisómero del mismo, un enantiómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico, el estereoisómero del mismo, el enantiómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 11 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la composición comprende, como ingrediente activo, el compuesto heterocíclico, el estereoisómero del mismo, el enantiómero del mismo, o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que está influenciada por la inhibición de la quinasa Mer, en donde la enfermedad que está influenciada por la inhibición de la quinasa Mer es cáncer o una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario.