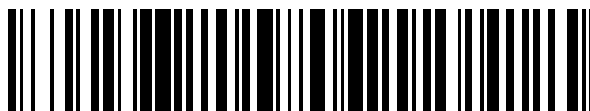


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 856**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
C07D 213/85	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 241/28	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/4427	(2006.01)	C07D 473/34	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2010** **E 10822550 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 2485731**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de PDK1**

30 Prioridad:

06.10.2009 US 249095 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2016

73 Titular/es:

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139, US y
SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

ARNDT, JOSEPH;
CHAN, TIMOTHY;
GUCKIAN, KEVIN;
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM;
LEE, WEN-CHERNG;
LIN, EDWARD, YIN-SHIANG;
SCOTT, DANIEL;
SUN, LIHONG;
THOMAS, JERMAINE;
VAN VLOTEN, KURT;
WANG, DEPING;
ZHANG, LEI y
ERLANSON, DANIEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 586 856 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 heterocíclicos útiles como inhibidores de PDK1

Antecedentes de la invención

La proteína cinasa-1 dependiente de 3-fosfoinositido (PDK1) incluye una proteína de 556 aminoácidos, un dominio catalítico N-terminal, y un dominio de homología a pleckstrina (PH, por sus siglas en inglés) C-terminal que activa las cinasas sustratos vía fosforilación del bucle de activación (Belham, C. et al., *Curr. Biol.*, 9, pp. R93-R96, 1999). La PDK1 está involucrada en la regulación de la actividad de la subfamilia AGC de proteínas cinasas (Alessi, D. et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 29: 1 (2001)) tales como las isoformas de la proteína cinasa B (PKB, también conocida como AKT), cinasa ribosomal S6 p70 (S6K) (Avruch, J. et al., *Prog. Mol. Subcell. Biol.*, 26: 115, (2001)), cinasa ribosomal S6 p90 (Frodin, M. et al., *EMBO J.*, 19: 2924-2934, (2000)), y la proteína cinasa C (PKC) (una enzima de 80 kDa que es reclutada a la membrana plasmática por diacilglicerol y, en muchos casos, por calcio) (Le Good et al., *Science* 281: 2042-2045 (1998)). La señalización mediada por PKD1 incrementa en respuesta a la insulina, los factores de crecimiento y la unión a la célula de matriz extracelular (señalización de integrina) dando como resultado diversos sucesos celulares tales como supervivencia celular, crecimiento, proliferación y regulación de la glucosa [(Lawlor, M. A. et al., *J. Cell Sci.*, 114, pp. 2903-2910, 2001), (Lawlor, M. A. et al., *EMBO J.*, 21, pp. 3728-3738, 2002)]. La señalización elevada de PDK1 ha sido detectada en varios cánceres que resultan de diversos sucesos genéticos tales como mutaciones PTEN o sobre-expresión de ciertas proteínas reguladoras clave [(Graff, J. R., *Expert Opin. Ther. Targets*, 6, pp. 103-113, 2002), (Brognard, J., et al., *Cancer Res.*, 61, pp. 3986-3997, 2001)].

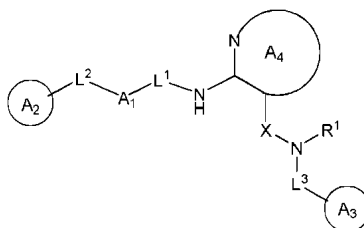
La fosfatasa supresora de tumores con homología a tensina (PTEN, por sus siglas en inglés) es un regulador negativo importante de la trayectoria de señalización de supervivencia celular iniciada por fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). La trayectoria de PDK1/Akt es activada en muchos cánceres mediante mutaciones en los receptores de tirosina cinasas (RTKs), Ras, cinasa PI-3 o PTEN (Cully et al., *Nature Reviews Cancer* 6:184-192 (2006)). El potencial de los inhibidores de PDK1 como compuestos anti-cáncer se demostró por la transfección de una línea de células de cáncer humano negativas a PTEN (U87MG) con oligonucleótidos antisentido dirigidos contra PDK1. La reducción resultante en los niveles de proteína PDK1, conduce a una reducción en la proliferación y supervivencia celular (Flynn, P., et al., *Curr. Biol.*, 10: 1439-1442 (2000)).

Además, el documento WO 2004/007458 describe derivados sustituidos de 2-alcamino-nicotínamida como inhibidores de la angiogénesis y como tales para el tratamiento del cáncer. Los documentos WO 00/39117 y WO00/39111 se refieren a amidas heteroaromáticas antitrombóticas, que demuestran actividad como inhibidores del factor Xa y son útiles anticoagulantes en los mamíferos. El documento WO 01/55114 se refiere al uso de derivados de 2-amino-nicotinamida, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, en una composición farmacéutica para la inhibición de la actividad tirosina cinasa de los receptores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular, por sus siglas en inglés). El documento WO 2008/005457 describe inhibidores de piridinonil-PDK1 para reducir la actividad catalítica de PDK1 y reducir selectivamente la fosforilación de la proteína Akt, mediada por PDK1, con respecto a la fosforilación de PKC, para uso en el tratamiento del cáncer. Por otra parte, los inhibidores actualmente conocidos de PDK1 afectan típicamente tanto a la fosforilación de Akt mediada por PDK1 como a la fosforilación de PKC mediada por PDK1, aumentando de este modo las preocupaciones con respecto a los efectos secundarios clínicos. Feldman et al., *J. Biol. Chem.* 280: 19867-19874 (2005).

En consecuencia, existe una gran necesidad de inhibidores efectivos de PDK1. La presente invención satisface estas y otras necesidades.

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que compuestos de esta invención, y composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables, son eficaces como inhibidores de una o más proteína cinasas. Tales compuestos son de la fórmula I:



I

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de A₁, anillo A₂, anillo A₃, anillo A₄, L¹, L², L³, X, y

R₁ son como se definen y se describen en las clases y subclases en la presente memoria. Los compuestos proporcionados son útiles como inhibidores de proteínas cinasas (por ejemplo, PDK1), y de este modo son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades mediadas por PDK1.

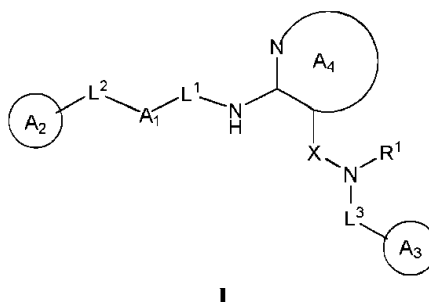
5 En ciertas otras realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en donde el compuesto está presente en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de PDK1. En ciertas otras realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y opcionalmente que comprenden además un agente terapéutico adicional. En aún otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento de cáncer.

10 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para uso en un tratamiento que comprende inhibir la actividad de cinasa (por ejemplo, PDK1) en un paciente o en una muestra biológica, que comprende administrar a dicho paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con, una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de la invención. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de cualquier trastorno que implica la actividad de PDK1, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Dichos compuestos se describen en detalle en la presente memoria.

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

1. Descripción general de los compuestos de la invención:

En ciertas realizaciones, la presente invención describe un compuesto de la fórmula I:



20 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R¹ es hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o:

R¹ y un sustituyente sobre el anillo A₄ se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-7 miembros parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

25 X es -C(O)- o -S(O)₂-,

L¹ es un enlace covalente o un grupo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre alquileo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄ o alquinenilo C₂₋₄, en donde una o más unidades metileno de L¹ son opcional e independientemente reemplazadas por -Cy¹-, -O-, -S-, -N(R²)-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -N(R²)C(O)N(R²)-, -N(R²)C(O)-, -N(R²)C(O)O-, -OC(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R²)-, -N(R²)S(O)₂-, -OC(O)-, o -C(O)O-;

30 Cy¹ es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre fenileno, carbociclileno de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclileno de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarileno de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R² es hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

35 A₁ es un enlace covalente o un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre carbociclileno monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, carbociclileno bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclileno monocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, heterociclileno bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenileno, arileno bicíclico de 8-10 miembros, heteroarileno

monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarileno bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

5 L^2 es un enlace covalente, alquilidenileno, o una cadena de alquileo opcionalmente sustituido, en donde una o más unidades metileno de L^2 son opcional e independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R^2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^2)-$, $-N(R^2)C(O)N(R^2)-$, $-N(R^2)C(O)-$, $-N(R^2)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^2)-$, $-N(R^2)S(O)_2-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)O-$;

10 el anillo A_2 es un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo carbocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo tricíclico de 10-16 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo A_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x ;

20 cada R^x es independientemente $-R$, alquilidenilo opcionalmente sustituido, oxo, $-halo$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R')_2$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-OC(O)R$, $-N(R')C(O)R$, $-N(R')N(R')_2$, $-N(R')OR$, $-N(R')C(=NR')N(R')_2$, $-C(=NR')N(R')_2$, $-C=NOR$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-N(R')S(O)_2N(R')_2$, $-N(R')S(O)_2R$, o $-OC(O)N(R')_2$;

25 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo carbocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

30 cada R' es independientemente $-R$, o dos grupos R' sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

35 L^3 es un enlace covalente o una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido en donde una o más unidades metileno de L^3 son opcional e independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R^2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^2)-$, $-N(R^2)C(O)N(R^2)-$, $-N(R^2)C(O)-$, $-N(R^2)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^2)-$, $-N(R^2)S(O)_2-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)O-$;

40 el anillo A_3 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo carbocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

45 el anillo A_4 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde cualquier carbono sustituible sobre el anillo A_4 está opcionalmente sustituido con R^3 , R^4 , o R^5 , y cualquier nitrógeno sustituible sobre el anillo A_4 está opcionalmente sustituido con R^6 ;

50 cada uno de R^3 , R^4 , y R^5 es independientemente $-R$, $-halo$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R')_2$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-$

$C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-OC(O)R$, $-N(R')C(O)R$, $-N(R')N(R')_2$, $-N(R')OR$, $-N(R')C(=NR')N(R')_2$, $-C(=NR')N(R')_2$, $-C=NOR$, $-N(R')C(O)N(R')_2$, $-N(R')S(O)_2N(R')_2$, $-N(R')S(O)_2R$, o $-OC(O)N(R')_2$; o:

R^3 y R^4 o R^4 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^6 es independientemente $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R')_2$, o $-S(O)_2N(R')_2$; o:

R^3 y R^6 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, cuando A_1 es un anillo monocíclico bivalente y L^1 es un enlace covalente, L^2 no es $-O-$. En ciertas realizaciones, cuando A_1 es un anillo bivalente monocíclico o bicíclico, L^1 y L^2 no existen simultáneamente como un enlace covalente.

Los expertos en la técnica podrán apreciar que, cuando dos variables adyacentes son enlaces covalentes, estas dos variables existen como un enlace covalente. Por ejemplo, cuando L^2 y A_1 son cada uno un enlace covalente, L^1 y el anillo A_2 se unen mediante un enlace covalente. Del mismo modo, cuando L^1 y A_1 son cada uno un enlace covalente, el anillo A_2 y el anillo A_4 se unen mediante un enlace covalente. En ciertas realizaciones, L^1 , A_1 , y L^2 no existen simultáneamente como un enlace covalente.

2. Compuestos y definiciones:

Las definiciones de grupos funcionales específicos y de términos químicos se describen en más detalle a continuación. Para los fines de esta invención, los elementos químicos son identificados de conformidad con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos son en general, definidos como se describe allí. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica, así como también los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas aquí, significan que incluyen también todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas aquí significan también que incluyen los compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras incluyendo el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C - o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

Cuando se prefiere un enantiómero particular, puede, en algunas realizaciones, ser proporcionado sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también puede ser denominado como "ópticamente enriquecido". "Ópticamente enriquecido" como se usa en la presente memoria, significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones el compuesto está formado por al menos aproximadamente 90 % en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones el compuesto está formado por con al menos aproximadamente 95 %, 98 %, o 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar de las mezclas racémicas por cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral, y la formación y cristalización de sales quirales o se pueden preparar por síntesis asimétrica. Véase por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience,

New York, 1981); Wilen, et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

- 5 El término "heteroátomo", significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

Como se usa en la presente memoria, un "enlace directo" o "enlace covalente" se refiere a un enlace sencillo, doble o triple. En ciertas realizaciones, un "enlace directo" o "enlace covalente" se refiere a un enlace sencillo.

- 10 Los términos "halo" y "halógeno" como se usan en la presente memoria, se refieren a un átomo seleccionado de flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), y yodo (yodo, -I).

- 15 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente memoria, denota un resto hidrocarburo que puede ser de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada o cíclica (incluyendo policíclica fusionada, con puentes y espirofusionada) y puede ser completamente saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono, y en aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno y alquino, lineales o ramificados, y a híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alquilo.

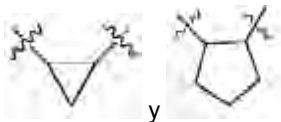
- 20 El término "insaturado", como se usa en la presente memoria, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

- 25 Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbocicilo", o "carbocíclico", usados solos o como parte de un resto más grande, se refieren a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos alifáticos saturados o parcialmente insaturados, como se describe en la presente memoria, que tienen de 3 a 10 miembros, en donde el sistema de anillos alifáticos está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente y se describe en la presente memoria. Los grupos cicloalifáticos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene 3-6 carbonos. Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbocicilo", o "carbocíclico" incluyen también anillos alifáticos que están fusionados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como decahidronaftilo, tetrahidronaftilo, decalina, o bicio[2.2.2]octano, en donde el radical o punto de unión está sobre un anillo alifático.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilenos" se refiere a un grupo cicloalquilo bivalente. En ciertas realizaciones, un grupo cicloalquilenos es un grupo 1,1-cicloalquilenos (es decir, un anillo espiro-fusionado). A modo de ejemplo, los grupos 1,1-cicloalquilenos incluyen



- 35 En otras realizaciones, un grupo cicloalquilenos es un grupo 1,2-cicloalquilenos o un grupo 1,3-cicloalquilenos. A modo de ejemplo, los grupos 1,2-cicloalquilenos incluyen



De manera similar, el término "carbocicileno" se refiere a un grupo carbocíclico bivalente.

- 40 El término "alquilo," como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, saturados, derivados de un resto alifático que contiene entre uno y seis átomos de carbono por eliminación de un único átomo de hidrógeno. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado en la invención contiene 1-5 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-4 átomos de carbono. Todavía en otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-3 átomos de carbono. En otra realización más, el grupo alquilo contiene 1-2 carbonos. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, sec-pentilo, iso-pentilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo, n-undecilo, dodecilo, y similares.

El término “alquenilo,” como se usa en la presente memoria, denota un grupo monovalente derivado de un resto alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos, un doble enlace carbono-carbono por la eliminación de un único átomo de hidrógeno. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2–6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2–5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2–4 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquenilo empleado contiene 2–3 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1–metil–2–buten–1–ilo, y similares.

El término “alquinilo,” como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo monovalente derivado de un resto alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono por la eliminación de un único átomo de hidrógeno. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2–6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2–5 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2–4 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquinilo empleado contiene 2–3 átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2–propinilo (propargilo), 1–propinilo, y similares.

El término “arilo” usado solo o como parte de un resto más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en del sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene tres a siete miembros en el anillo. El término “arilo” se puede usar intercambiamente con el término “anillo arilo”. En ciertas realizaciones de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, los cuales pueden llevar uno o más sustituyentes. También está incluido dentro del alcance del término “arilo” como se usa en la presente memoria, un grupo en el cual un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares. El término “arileno” se refiere a un grupo arilo bivalente.

Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, “heteroaralquilo”, o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, o 9 átomos en el anillo; que tienen 6, 10, o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, como se usan en la presente memoria, incluyen también grupos en los cuales un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico. Ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. El término “heteroarilo” se puede usar intercambiamente con los términos “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo”, o “heteroaromático”, cualquiera de cuyos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde los restos alquilo y heteroarilo están independientemente opcionalmente sustituidos. El término “heteroarileno” se refiere a un grupo heteroarilo bivalente.

Como se usa en la presente memoria, los términos “heterociclo”, “heterocíclico”, “radical heterocíclico”, y “anillo heterocíclico” se usan intercambiamente y se refiere a un resto heterocíclico estable monocíclico de 4 a 7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros, que es o saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente uno a cuatro, heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Cuando se usa con referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0–3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ^{*}NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable y cualquiera de los átomos en el anillo puede ser opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos “heterociclo”, “heterocíclico”, “anillo heterocíclico”, “grupo heterocíclico”, “resto heterocíclico”, y “radical heterocíclico”, se usan intercambiamente en la presente memoria, y también incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico se fusiona a uno o más anillos arilos, heteroarilos o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, octahidroindolilo, o tetrahidroquinolinilo. Un grupo heterocíclico

puede ser monocíclico o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo están independientemente opcionalmente sustituidas. El término "heterociclileno" se refiere a un grupo heterocíclico bivalente.

5 Como se usa en la presente memoria, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace entre los átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" se pretende que abarque los anillos que tienen sitios múltiples de insaturación, pero no se pretende que incluya restos arilo o heteroarilo, como se definen en la presente memoria.

10 El término "alquilenlo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquilenlo" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquilenlo sustituido es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno del metileno son reemplazados con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos más adelante para un grupo alifático sustituido.

15 Como se define en la presente memoria, una cadena alquilenlo también puede ser opcionalmente reemplazada por un grupo funcional. Una cadena alquilenlo es "reemplazada" por un grupo funcional cuando una unidad de metileno interno es reemplazada con el grupo funcional. Ejemplos de "grupos funcionales de interrupción" adecuados, se describen en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones de esta memoria.

20 En general, el sufijo "-eno" se usa para describir un grupo bivalente. De este modo, cualquiera de los términos anteriores puede ser modificado con el sufijo "eno" para describir una versión bivalente de dicho resto. Por ejemplo, un carbociclo bivalente es "carbociclileno", un anillo arilo bivalente es "arileno", un anillo benceno bivalente es "fenileno", un heterociclo bivalente es "heterociclileno", un anillo heteroarilo bivalente es "heteroarileno", una cadena alquilo bivalente es "alquilenlo", una cadena alquilenlo bivalente es "alquilenlilo", una cadena alquilenlo bivalente es "alquilenlilo" y así sucesivamente.

25 Como se describe en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", vaya precedido o no por el término "opcionalmente", significa que uno o más hidrógenos del resto designado son reemplazados con un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes contempladas bajo esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no son sustancialmente alterados cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección, y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente memoria.

35 Sustituyentes monovalentes adecuados sobre un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede ser sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede ser sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede ser sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(alquilenlo \text{ de cadena lineal o ramificada } C_{1-4})O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquilenlo \text{ de cadena lineal o ramificada } C_{1-4})C(O)O-N(R^\circ)_2$, en donde cada R° puede ser sustituido como se define más adelante y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros, saturado, parcialmente saturado o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos incidencias independientes de R° , tomadas en conjunto con su átomo o átomos intervinientes, forman un anillo mono o bicíclico de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, los cuales pueden ser sustituidos como se define más adelante.

55 Sustituyentes monovalentes adecuados sobre R° (o el anillo formado tomando dos incidencias independientes de R° en conjunto con sus átomos intervinientes), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(alquilenlo \text{ } C_{1-4})$

de cadena lineal o ramificada)C(O)OR^{*}, o -SSR^{*} en donde cada R^{*} está insustituido o cuando se precede por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente seleccionado entre un alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo de 5-6 miembros, saturado, parcialmente saturado o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados sobre un átomo de carbono saturado de R^{*} incluyen =O y =S.

Sustituyentes divalentes adecuados sobre un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR^{*}₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*}, =NNHS(O)₂R^{*}, =NR^{*}, =NOR^{*}, -O(C(R^{*})₂)₂₋₃O-, o -S(C(R^{*})₂)₂₋₃S-, en donde cada incidencia independiente de R^{*} se selecciona entre hidrógeno, un alifático C₁₋₆ que puede ser sustituido como se define más adelante, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado insustituido o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: -O(CR^{*})₂₋₃O-, en donde cada incidencia independiente de R^{*} se selecciona entre hidrógeno, un alifático C₁₋₆ que puede ser sustituido como se define más adelante, o un anillo insustituido de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

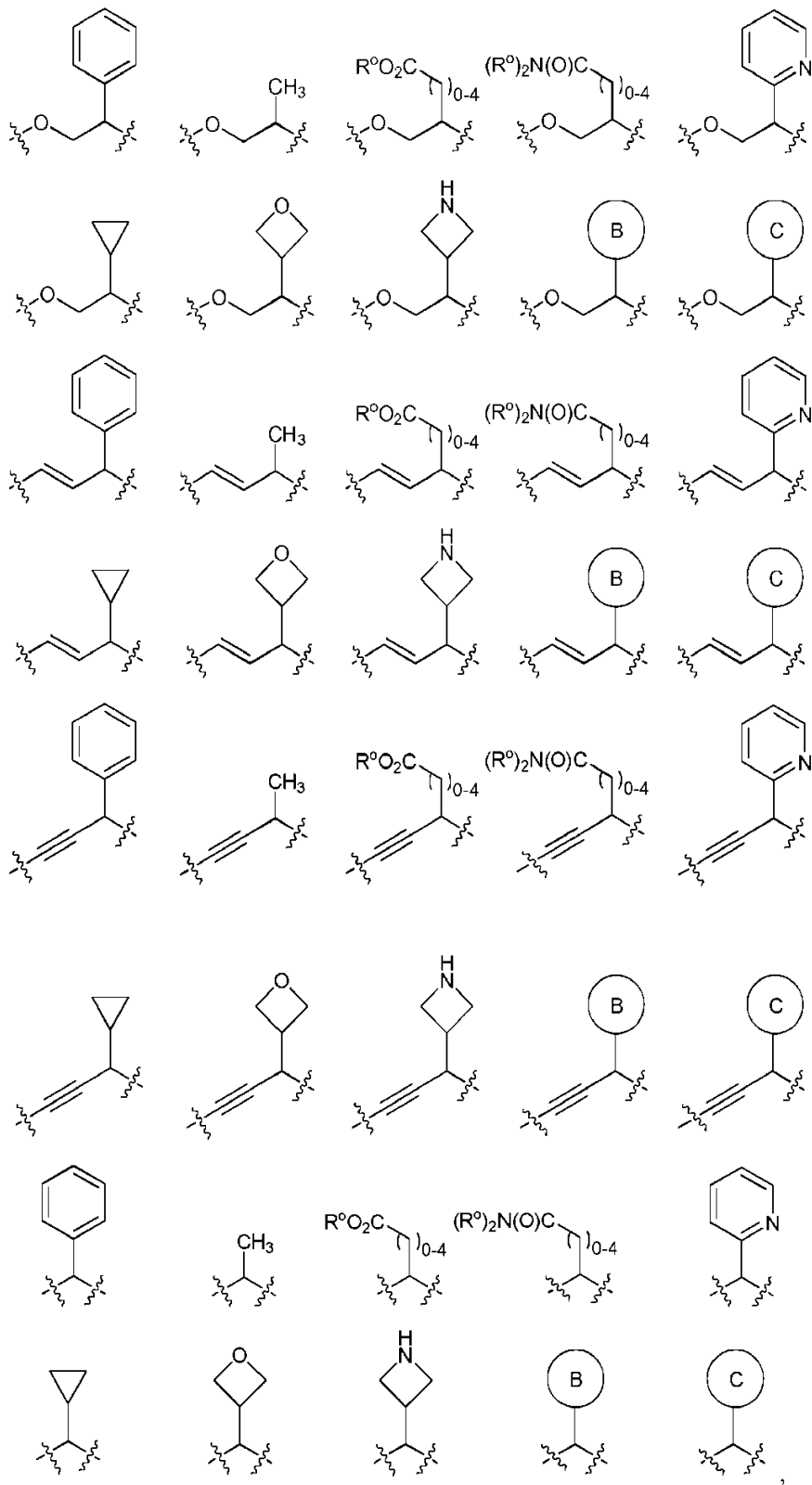
Sustituyentes adecuados sobre el grupo alifático de R^{*} incluyen halógeno, -R^{*}, -(haloR^{*}), -OH, -OR^{*}, -O(haloR^{*}), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR^{*}, -NH₂, -NHR^{*}, -NR^{*}₂, o -NO₂, en donde cada R^{*} está insustituido o cuando se precede por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente saturado o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados sobre un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂, o -N(R[†])S(O)₂R[†]; en donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ que puede ser sustituido como se define más adelante, -OPh insustituido, o un anillo insustituido de 5-6 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos incidencias independientes de R[†], tomados en conjunto con su átomo o átomos intervinientes forman un anillo monocíclico o bicíclico, insustituido, de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes adecuados sobre el grupo alifático de R[†] son independientemente halógeno, -R^{*}, -(haloR^{*}), -OH, -OR^{*}, -O(haloR^{*}), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR^{*}, -NH₂, -NHR^{*}, -NR^{*}₂, o -NO₂, en donde cada R^{*} está insustituido o cuando se precede por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente saturado o arilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

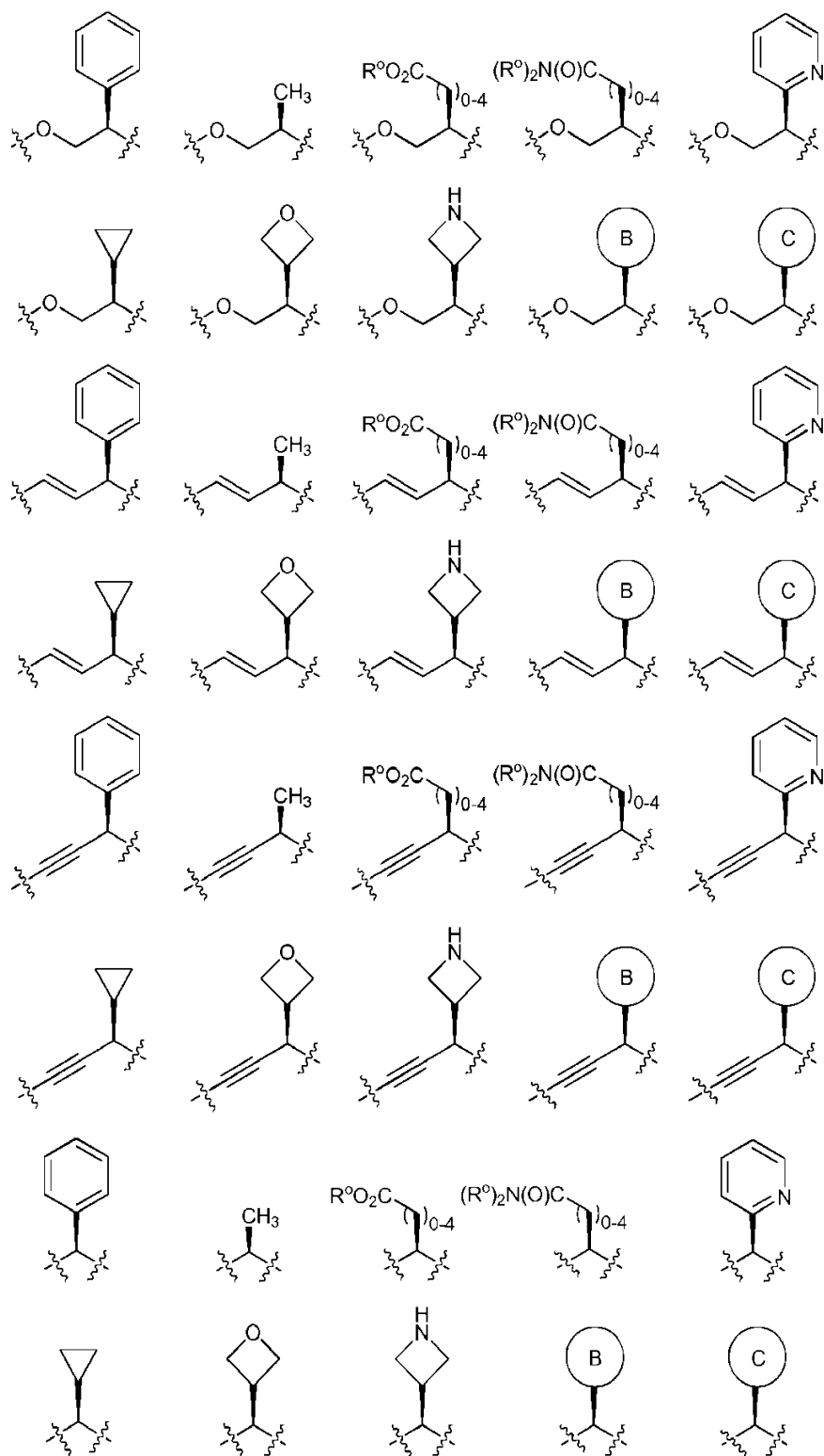
3. Descripción de compuestos ejemplares:

Como se ha definido anteriormente, L¹ es un enlace covalente o un grupo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre alquileo C₁₋₄, alquenileno C₂₋₄ o alquinileno C₂₋₄ en donde una o más unidades metileno de L¹ son opcional e independientemente reemplazadas por -Cy¹-, -O-, -S-, -N(R²)-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -N(R²)C(O)N(R²)-, -N(R²)C(O)-, -N(R²)C(O)O-, -OC(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R²)-, -N(R²)S(O)₂-, -OC(O)-, o -C(O)O, en donde R² es como se define y se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, L¹ es un enlace covalente. En ciertas realizaciones, L¹ es un enlace sencillo. En algunas realizaciones, L¹ es un grupo alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido en donde una o más unidades metileno de L¹ son opcional e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -N(R²)-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -N(R²)C(O)N(R²)-, -N(R²)C(O)-, -N(R²)C(O)O-, -OC(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R²)-, -N(R²)S(O)₂-, -OC(O)-, o -C(O)O. En otras realizaciones, L¹ es un grupo alquenileno C₂₋₄ opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones, L¹ es un grupo alquinileno C₂₋₄ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L¹ es alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, alquileo C₂₋₃ opcionalmente sustituido, o alquinileno C₂₋₃ opcionalmente sustituido. En ciertas otras realizaciones, L¹ es -O-alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L¹ es metileno opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L¹ es metileno insustituido. En ciertas realizaciones, L¹ es propenileno o propinileno. En ciertas realizaciones, L¹ es -O-alquileo C₂, alquileo C₃, o alquinileno C₃, opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L¹ se sustituye con un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo. En ciertas realizaciones, L¹ es -O-alquileo C₂, alquenileno C₃, o alquinileno C₃, en donde L¹ se sustituye con un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁₋₄, un anillo carbocíclico de 3-7 miembros, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, L¹ es -O-alquileo C₂, alquenileno C₃, o alquinileno C₃, en donde L¹ es sustituido con metilo, ciclopropilo, oxetanilo, azetidino, fenilo, o piridilo. En ciertas realizaciones, L¹ es sustituido con -(CH₂)₀₋₄CO₂R^o o -(CH₂)₀₋₄CON(R^o)₂. En ciertas realizaciones, un sustituyente sobre L¹ es de estereoquímica R. En ciertas realizaciones, un sustituyente sobre L¹ es de estereoquímica S. En ciertas realizaciones, L¹ es uno de los

siguientes:



en donde el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y el anillo C es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 nitrógenos. En ciertas realizaciones, L^1 es uno de los siguientes:



En algunas realizaciones, L¹ comprende -Cy¹-. Como se ha definido anteriormente, -Cy¹- es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre fenileno, carbociclileno de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclileno de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarileno de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, L¹ comprende fenileno. En algunas realizaciones, L¹ es fenileno. En algunas realizaciones, L¹ comprende carbociclileno de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado. En ciertas realizaciones, L¹ es carbociclileno de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado. En algunas realizaciones, L¹ comprende heterociclileno de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, L¹ es heterociclileno de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, L¹ comprende un heteroarileno de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, L¹ comprende un heteroarileno de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

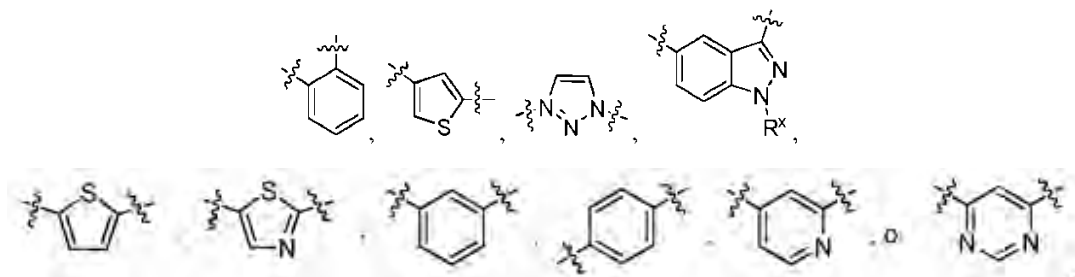
Como se ha definido anteriormente, A¹ es un enlace covalente o un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre carbociclileno monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, carbociclileno bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclileno monocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, heterociclileno bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenileno, arileno bicíclico de 8-10 miembros, heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarileno bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, A¹ es un enlace covalente. En ciertas realizaciones, A¹ es un enlace sencillo.

En algunas realizaciones, A¹ es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre carbociclileno de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, carbociclileno bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, heterociclileno de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heterociclileno bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

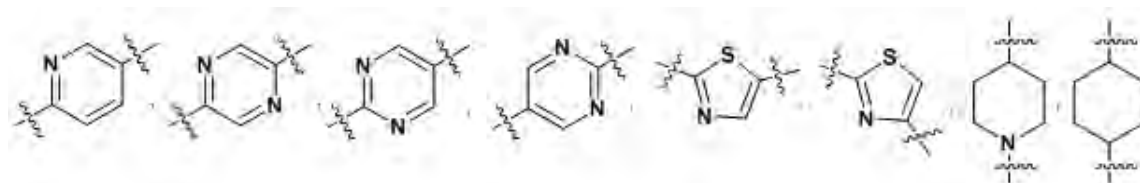
En algunas realizaciones, A¹ es carbociclileno de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, A¹ es ciclopentileno o ciclohexileno. En otras realizaciones, A¹ es heterociclileno de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, A¹ es oxiranileno, oxetanileno, tetrahydrofuranileno, tetrahydropyranileno, oxapanileno, aziridinileno, azetidileno, pirrolidinileno, piperidinileno, azepanileno, tiiranileno, tietanileno, tetrahydrotiofenileno, tetrahydrotiopiranileno, tiepanileno, dioxolanileno, oxatolanileno, oxazolidinileno, imidazolidinileno, tiazolidinileno, ditiolanileno, dioxanileno, morfolinileno, oxatianileno, piperazinileno, tiomorfolinileno, ditanileno, dioxepanileno, oxazepanileno, oxatiepanileno, ditiepanileno, diazepanileno, dihydrofuranonileno, tetrahydropyranonileno, oxepanonileno, pirolidinonileno, piperidinonileno, azepanonileno, dihydrotiofenonileno, tetrahydrotiopiranonileno, tiepanonileno, oxazolidinonileno, oxazinanonileno, oxazepanonileno, dioxolanonileno, dioxanonileno, dioxepanonileno, oxatiolinonileno, oxatianonileno, oxatiepanonileno, tiazolidinonileno, tiazinanonileno, tiazepanonileno, imidazolidinonileno, tetrahydropyrimidinonileno, diazepanonileno, imidazolidindionileno, oxazolidindionileno, tiazolidindionileno, dioxolandionileno, oxatolindionileno, piperazindionileno, morfolindionileno, tiomorfolindionileno, tetrahydropyranileno, tetrahydrofuranileno, morfolinileno, tiomorfolinileno, piperidinileno, piperazinileno, pirrolidinileno, tetrahydrotiofenileno, o tetrahydrotiopiranileno.

En algunas realizaciones, A¹ es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre fenileno, arileno bicíclico de 8-10 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarileno bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, A¹ es fenileno. En algunas realizaciones, A¹ es arileno de 8-10 miembros. En otras realizaciones, A¹ es heteroarileno de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, A¹ es heteroarileno de 5-6 miembros. En ciertas realizaciones, A¹ es tienileno, furanileno, pirrolileno, imidazolileno, pirazolileno, triazolileno, tetrazolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiazolileno, isotiazolileno, tiadiazolileno, piridileno, piridazinileno, pirimidinileno, pirazinileno, indolizileno, purinileno, naftiridinileno, pteridinileno, indolileno, isoindolileno, benzotienileno, benzofuranileno, dibenzofuranileno, indazolileno, bencimidazolileno, benzotiazolileno, quinolileno, isoquinolileno, cinolinileno, ftalazinileno, quinazolinileno, quinoxalinileno, 4H-quinolizileno, carbazolileno, acridinileno, fenazinileno, fenotiazinileno, fenoxazinileno, tetrahydroquinolinileno, tetrahydroisoquinolinileno, pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-onileno, o cromanileno.

En ciertas realizaciones, A¹ es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de:



En ciertas otras realizaciones, A^1 es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de:



- 5 Como se ha definido anteriormente, L^2 es un enlace covalente, alquilidenileno, o una cadena de alquileo opcionalmente sustituido en donde una o más unidades metileno de L^2 son opcional e independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R^2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^2)-$, $-N(R^2)C(O)N(R^2)-$, $-N(R^2)C(O)-$, $-N(R^2)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2N(R^2)-$, $-N(R^2)S(O)_2-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)O-$, en donde R^2 es como se define y se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, L^2 es un enlace covalente. En ciertas realizaciones, L^2 es un enlace sencillo, un
- 10 enlace doble o un enlace triple. En ciertas realizaciones, L^2 es alquilidenileno. En ciertas otras realizaciones, L^2 es $-O-$. En otras realizaciones, L^2 no es un alquileo C_1 reemplazado por un oxígeno bivalente. En algunas realizaciones, L^2 es $-N(R^2)-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$. En otras realizaciones, L^2 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituido en donde una o más unidades metileno de L^2 son opcional e independientemente reemplazadas por $-O-$, $-S-$, $-N(R^2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^2)-$, $-N(R^2)C(O)N(R^2)-$, $-N(R^2)C(O)-$, $-N(R^2)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^2)-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R^2)-$, $-N(R^2)SO_2-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)O-$. En algunas realizaciones, L^2 es alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L^2 es metileno.

- Como se ha definido anteriormente, el anillo A_2 es un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo carbocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos
- 20 seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo tricíclico de 10-16 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 0-4
- 25 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo A_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x , en donde R^x es como se define y se describe en la presente memoria.

- En ciertas realizaciones, el anillo A_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona entre fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados
- 30 independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

- En ciertas realizaciones, el anillo A_2 es un anillo arilo bicíclico C_{8-10} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A_2 es un anillo fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, el anillo A_2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas
- 35 realizaciones, el anillo A_2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

- En algunas realizaciones, el anillo A_2 es un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros saturado, opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A_2 es un anillo monocíclico de 5-6 miembros saturado opcionalmente sustituido, que tiene 1-2
- 40 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A_2 es un anillo bicíclico de 7-10 miembros saturado opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de

nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo bicíclico saturado 5,6- o 6,6-fusionado, opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₂ es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno u oxígeno. En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₂ es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno u oxígeno. En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

De manera ejemplar, los grupos del anillo A₂ incluyen grupos octahidroazocinilo, tiociclopentanilo, tiociclohexanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dioxanilo, tiofanilo, morfolinilo, oxatiolanilo, imidazolidinilo, oxatiolanilo, oxazolidinilo, o tiazolidinilo opcionalmente sustituidos.

En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 átomo de nitrógeno, y un heteroátomo adicional seleccionado de azufre u oxígeno. Los grupos ejemplares de anillo A₂ incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo opcionalmente sustituidos.

En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 nitrógenos. En otras realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 nitrógenos. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 nitrógenos. En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 nitrógeno. Los grupos ejemplares de anillo A₂ incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, o tetrazinilo opcionalmente sustituidos.

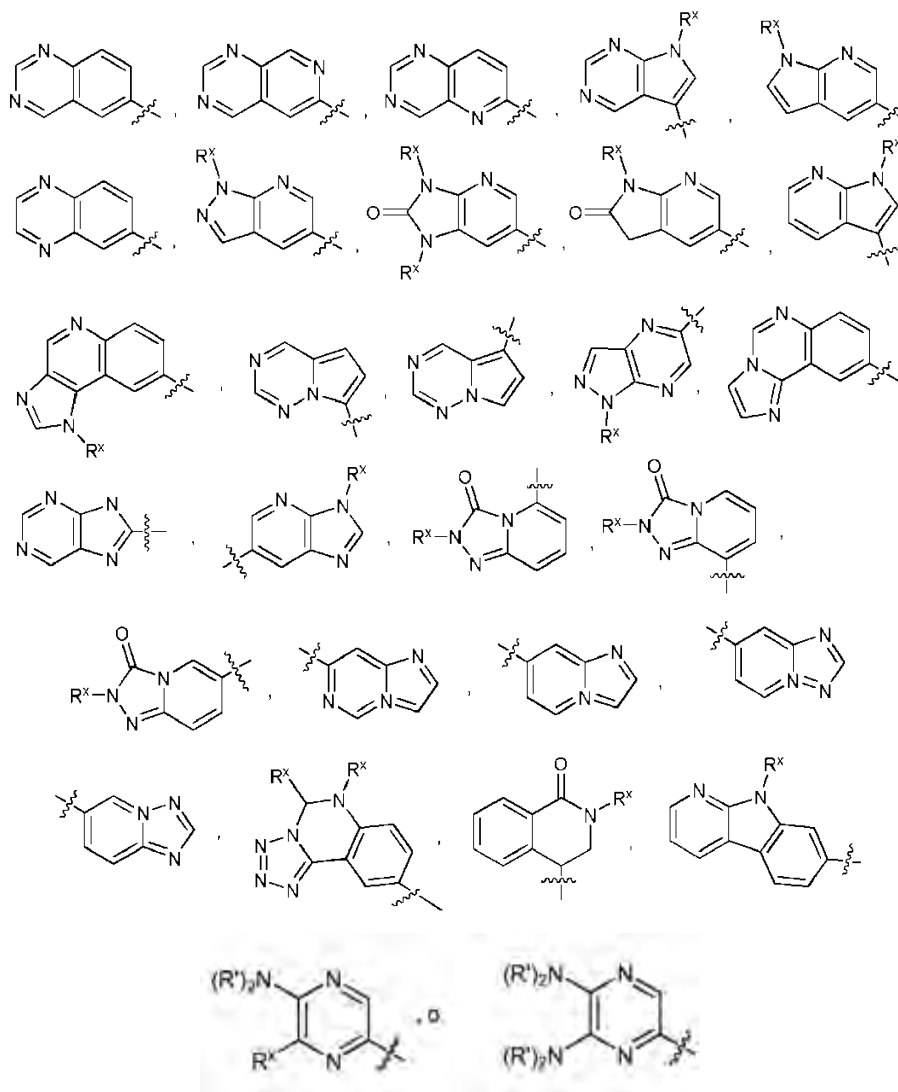
En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo monocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo bicíclico de 7-10 miembros parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un indol opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un azaindol opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un indazol. En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

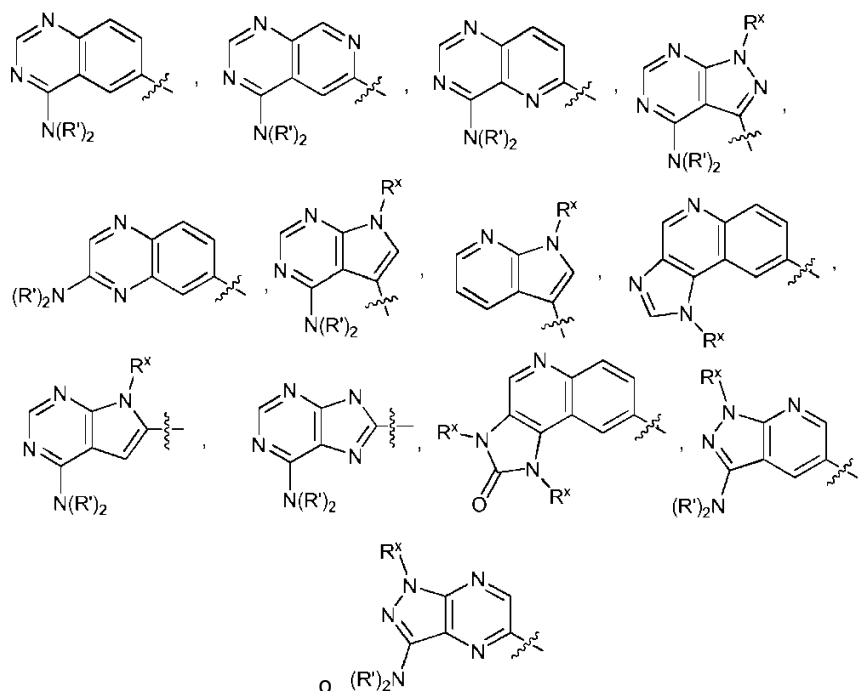
En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es una quinolina. De conformidad con un aspecto, el anillo A₂ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es una quinazolina o una quinoxalina.

En ciertas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo tricíclico saturado de 10-16 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₂ es un anillo tricíclico de 10-16 miembros parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₂ es un anillo tricíclico aromático de 10-16 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona de:

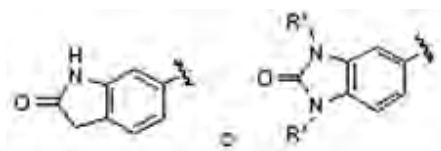


en donde cada R^x sobre un nitrógeno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, un carbono sobre uno de los anillos mostrados anteriormente está sustituido con R^x. En ciertas otras realizaciones, A₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona de:

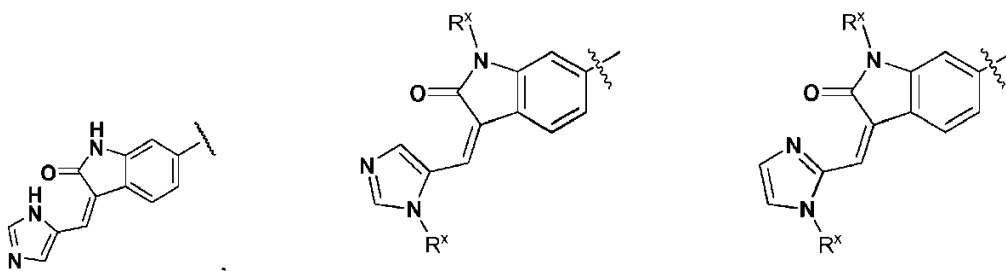


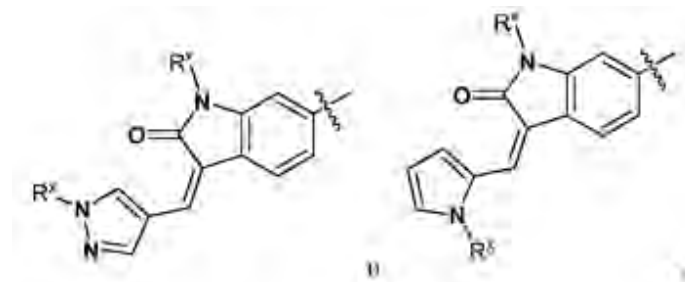
- 5 en donde cada R^x sobre un nitrógeno es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o dos R' sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con el nitrógeno interviniente para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, un carbono sobre uno de los anillos mostrados anteriormente está sustituido con R^x .

En ciertas realizaciones, A_2 es



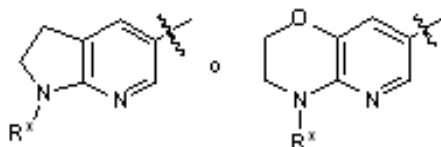
- 10 En ciertas realizaciones, A_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona de





en donde cada R^x sobre un nitrógeno es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

En ciertas realizaciones, A_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona de



- 5 Como se ha definido anteriormente, cada R^x es independientemente $-R$, alquilidenilo opcionalmente sustituido, oxo, $-$ halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{=NR}')\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{=NR}')\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}=\text{NOR}$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, o $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-R$. En ciertas realizaciones, R^x es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^x es alquilidenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^x es alquilidenilo sustituido con un grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, R^x es alquilo C_{1-4} . En ciertas realizaciones, R^x es metilo. En algunas realizaciones, R^x es $-\text{N}(\text{R}')_2$. En ciertas realizaciones, R^x es $-\text{NH}_2$. En ciertas realizaciones, R^x es $-\text{NH}(\text{R}')$. En algunas realizaciones, R^x es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$. En ciertas realizaciones, R^x es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}')$. En ciertas realizaciones, R^x es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$. En ciertas realizaciones, R^x es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{cicloalquilo})$. En algunas realizaciones, R^x es un grupo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, R^x es un grupo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1 nitrógeno. En ciertas realizaciones, R^x es azetidino. En ciertas realizaciones, R^x es oxo. En algunas realizaciones, R^x es $-\text{N}(\text{R}')\text{OR}$. En ciertas realizaciones, R^x es $-\text{NHOCH}_3$.

- 20 Como se ha definido anteriormente, L^3 es un enlace covalente o una cadena de alqueno C_{1-4} opcionalmente sustituido en donde una o más unidades metileno de L^3 son opcional e independientemente reemplazadas por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, en donde R^2 es como se define y se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, L^3 es un enlace covalente. En ciertas realizaciones, L^3 es un enlace sencillo. En algunas realizaciones, L^3 es alqueno C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L^3 es insustituido. En algunas realizaciones, L^3 es un metileno opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L^3 es metileno insustituido. En ciertas otras realizaciones, L^3 es metileno sustituido. En ciertas realizaciones, L^3 es metileno sustituido con metilo o etilo. En ciertas realizaciones, el sustituyente sobre L^3 es de estereoquímica R . En ciertas realizaciones, el sustituyente sobre L^3 es de estereoquímica S . En ciertas realizaciones, L^3 es



- 30 Como se ha definido anteriormente, el anillo A_3 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo carbocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo ciclopropilo. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo ciclopentilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo cicloheptilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heterocíclico saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un oxetano. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es una azetidina. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo bicíclico saturado de 7-10 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo bicíclico saturado 5,6- o 6,6-fusionado opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno u oxígeno. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno u oxígeno. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Los grupos ejemplares de anillo A₃ incluyen octahidroazocinilo, tiociclopentanilo, tiociclohexanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tiofanilo, morfolinilo, oxatiolanilo, imidazolidinilo, oxatiolanilo, oxazolidinilo, o tiazolidinilo opcionalmente sustituidos.

En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 átomo de nitrógeno, y un heteroátomo adicional seleccionado de azufre u oxígeno. Los grupos ejemplares de anillo A₃ incluyen grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo, opcionalmente sustituidos.

En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 nitrógenos. En otras realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 nitrógenos. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 nitrógenos. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 nitrógeno. Los grupos ejemplares de anillo A₃ incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, o tetrazinilo, opcionalmente sustituidos.

En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo monocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo bicíclico de 7-10 miembros parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

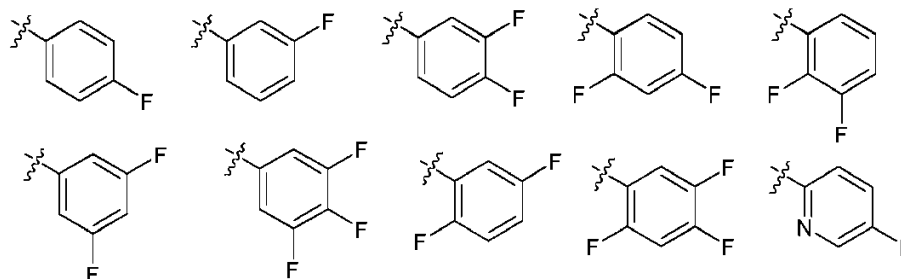
En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido, que

tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo indolina. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo tetrahidroisoquinolina. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un benzoxazol o un bencimidazol. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo quinolina. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. De conformidad con un aspecto, el anillo A₃ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde el anillo A₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo o alquilo.

En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es sustituido con al menos un halógeno. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es sustituido con al menos un fluoro. En otras realizaciones, el anillo A₃ es sustituido con al menos un cloro. En otras realizaciones, el anillo A₃ es sustituido con al menos un grupo alquilo. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es sustituido con al menos un grupo trifluorometilo. En otras realizaciones, el anillo A₃ es sustituido con al menos un grupo metoxi. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es sustituido en posición *para*. En algunas realizaciones, el anillo A₃ es sustituido en posición *meta*. En ciertas realizaciones, el anillo A₃ es uno de los siguientes:



Como se ha definido anteriormente, X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$. En ciertas realizaciones, X es $-C(O)-$. En otras realizaciones, X es $-S(O)_2-$.

Como se ha definido anteriormente, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde cualquier carbono sustituible sobre el anillo A₄ está opcionalmente sustituido con R³, R⁴, o R⁵, y cualquier nitrógeno sustituible sobre el anillo A₄ está opcionalmente sustituido con R⁶, en donde R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se definen y se describen en la presente memoria. Los expertos en la técnica apreciarán que el nitrógeno explícito del anillo A₄ es alfa para la metina, es decir, el punto de unión del anillo A₄ a $-L^1-NH-$.

En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. De conformidad con un aspecto, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

nitrógeno, y un heteroátomo adicional seleccionado de azufre u oxígeno. Los grupos ejemplares de anillo A₄ incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo opcionalmente sustituidos.

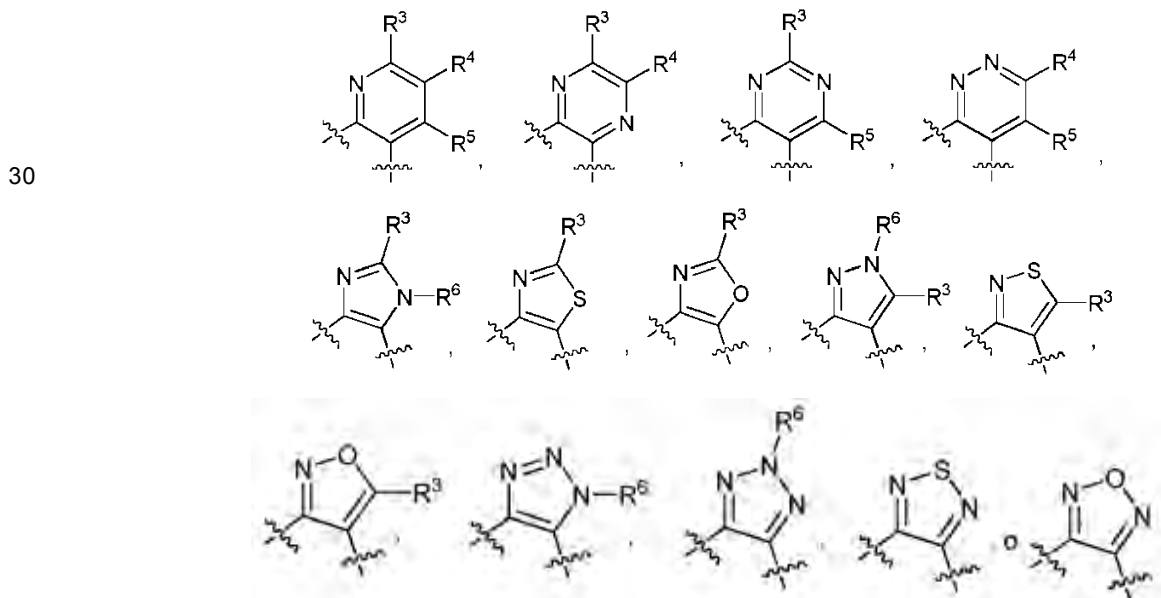
5 En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1–3 nitrógenos. En otras realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1–2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 nitrógenos. Los grupos ejemplares de anillo A₄ incluyen un piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, o tetrazinilo opcionalmente sustituidos.

10 En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo bicíclico aromático de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1 nitrógeno.

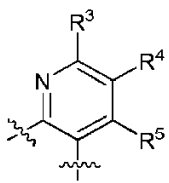
15 En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1–2 nitrógenos. En otras realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1 nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo quinolina. En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 6,6-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 2 nitrógenos.

25 En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 5,5-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 5,5-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otras realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 5,5-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1 nitrógeno. En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 5,5-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 2 nitrógenos. En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es un anillo heteroarilo 5,5-fusionado opcionalmente sustituido que tiene 1 nitrógeno y 1-2 heteroátomos distintos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas realizaciones, el anillo A₄ se selecciona de:

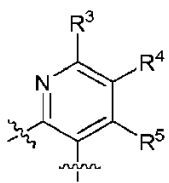


En ciertas realizaciones, el anillo A₄ es de la fórmula:



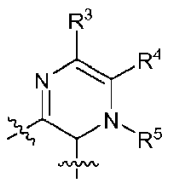
5 en donde R^3 y R^4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico bicíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A_4 es de la fórmula:



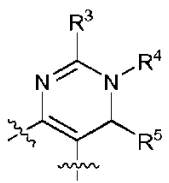
10 en donde R^4 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico bicíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A_4 es de la fórmula:



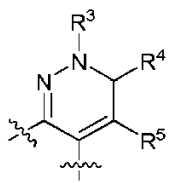
15 en donde R^4 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo heteroarilo fusionado de 5-miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A_4 es de la fórmula:



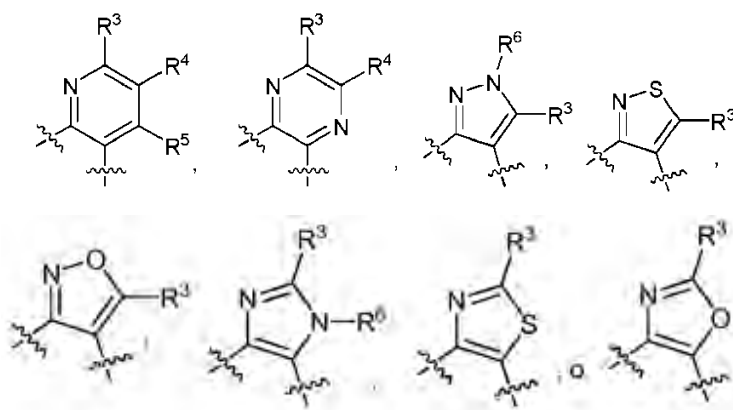
20 en donde R^4 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo heteroarilo fusionado de 5-miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, el anillo A_4 es de la fórmula:



en donde R^3 y R^4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo heteroarilo fusionado de 5-miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

5 En ciertas realizaciones, el anillo A_4 se selecciona de:



en donde:

R^3 es hidrógeno, -Cl, o $-\text{CF}_3$;

10 R^4 es hidrógeno, -F, -Cl, -Br, -I, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NHC}(\text{O})$ alquilo C_{1-6} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ alquilo C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NHS}(\text{O})$ alquilo C_{1-6} , $-\text{NHS}(\text{O})_2$ alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})$ alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_2$ alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, benciloxi, fenilo; o un anillo heterocíclico de 3-5 miembros saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

15 R^5 es hidrógeno, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{NH}_2$;

R^6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_{1-4} , fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

20 cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o dos R' sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con el nitrógeno interviniente para formar un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 Como se ha definido anteriormente, R^1 es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o R^1 y un sustituyente sobre el anillo A_4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-7 miembros parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es alifático C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-4} . En ciertas realizaciones, R^1 es metilo.

30 En algunas realizaciones, R^1 y un sustituyente sobre el anillo A_4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-7 miembros parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R^1 y un sustituyente sobre el anillo A_4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o

azufre. En ciertas realizaciones, R^1 y un sustituyente sobre el anillo A_4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar una pirimidinona, dihidropirimidinona, dihidropiridinona o pirrolona fusionadas.

Como se ha definido anteriormente, R^2 es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^2 es alquilo C_{1-4} . En ciertas realizaciones, R^2 es metilo, etilo, o propilo.

Como se ha definido anteriormente, R^3 es $-R$, $-\text{halo}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R')}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{N(R')C(O)R}$, $-\text{N(R')N(R')}_2$, $-\text{N(R')OR}$, $-\text{N(R')C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C=NOR}$, $-\text{N(R')C(O)N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{R}$, o $-\text{OC(O)N(R')}_2$, en donde R y R' son como se definen y se describen en la presente memoria, o R^3 y R^4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o R^3 y R^6 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^3 es $-R$. En ciertas realizaciones, R^3 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es halo. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, o $-\text{N(R')}_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, o $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R')}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{N(R')C(O)R}$, $-\text{N(R')N(R')}_2$, $-\text{N(R')OR}$, $-\text{N(R')C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C=NOR}$, $-\text{N(R')C(O)N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{R}$, o $-\text{OC(O)N(R')}_2$. En ciertas realizaciones, R^3 es $-\text{Cl}$. En ciertas realizaciones, R^3 es $-\text{CF}_3$. En ciertas realizaciones, R^3 es $-\text{CN}$.

Como se ha definido anteriormente, R^4 es $-R$, $-\text{halo}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R')}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{N(R')C(O)R}$, $-\text{N(R')N(R')}_2$, $-\text{N(R')OR}$, $-\text{N(R')C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C=NOR}$, $-\text{N(R')C(O)N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{R}$, o $-\text{OC(O)N(R')}_2$, en donde R y R' son como se definen y se describen en la presente memoria, o R^3 y R^4 o R^4 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^4 es $-R$. En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es halo. En ciertas realizaciones, R^4 es fluoro. En algunas realizaciones, R^4 es alifático C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo C_{1-4} . En ciertas realizaciones, R^4 es metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R^4 es alquínico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^4 es alquénico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC(O)alquilo } C_{1-6}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{C(O)N(R')}_2$, $-\text{NHS(O)alquilo } C_{1-6}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{Salquilo } C_{1-6}$, $-\text{S(O)alquilo } C_{1-6}$, $-\text{S(O)}_2\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{S(O)N(R')}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, o benciloxi. En ciertas realizaciones, R^4 es halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Salquilo } C_{1-4}$, $-\text{S(O)alquilo } C_{1-4}$, $-\text{S(O)}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{S(O)N(R')}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, benciloxi, $-\text{C(O)N(R')}_2$, o $-\text{NHC(O)alquilo } C_{1-4}$. En ciertas realizaciones, R^4 es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Salquilo } C_{1-4}$, $-\text{S(O)alquilo } C_{1-4}$, $-\text{S(O)}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{S(O)N(R')}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, o benciloxi.

Como se ha definido anteriormente, R^5 es $-R$, $-\text{halo}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R')}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{N(R')C(O)R}$, $-\text{N(R')N(R')}_2$, $-\text{N(R')OR}$, $-\text{N(R')C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C=NOR}$, $-\text{N(R')C(O)N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{R}$, o $-\text{OC(O)N(R')}_2$, en donde R y R' son como se definen y se describen en la presente memoria, o R^4 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^5 es $-R$. En ciertas realizaciones, R^5 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es halo. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, o $-\text{N(R')}_2$. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, o $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$. En algunas realizaciones, R^5 es $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R')}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{N(R')C(O)R}$, $-\text{N(R')N(R')}_2$, $-\text{N(R')OR}$, $-\text{N(R')C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C(=NR')N(R')}_2$, $-\text{C=NOR}$, $-\text{N(R')C(O)N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{N(R')}_2$, $-\text{N(R')S(O)}_2\text{R}$, o $-\text{OC(O)N(R')}_2$. En ciertas realizaciones, R^5 es $-\text{OCH}_3$ o $-\text{NH}_2$. En ciertas realizaciones, R^5 es $-\text{CF}_3$.

Como se ha definido anteriormente, cada R^6 es independientemente $-R$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R')}_2$, o $-\text{S(O)}_2\text{N(R')}_2$. En algunas realizaciones, R^6 es $-R$. En ciertas realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es alifático C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^6 es alquilo C_{1-4} . En ciertas realizaciones, R^6 es metilo. En algunas realizaciones, R^6 es $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R')}_2$, o $-\text{S(O)}_2\text{N(R')}_2$. En ciertas realizaciones, R^6 es fenilo. En algunas

realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, R^6 es piridilo.

En ciertas realizaciones, R^1 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R^1 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar una pirimidinona, dihidropirimidinona, dihidropiridinona o pirrolona fusionadas.

En ciertas realizaciones, R^3 y R^4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico bicíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R^3 y R^4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benceno fusionado. En otras realizaciones, R^3 y R^4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbocíclico fusionado de 4-7 miembros parcialmente insaturado. En ciertas realizaciones, R^3 y R^4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo ciclopenteno fusionado.

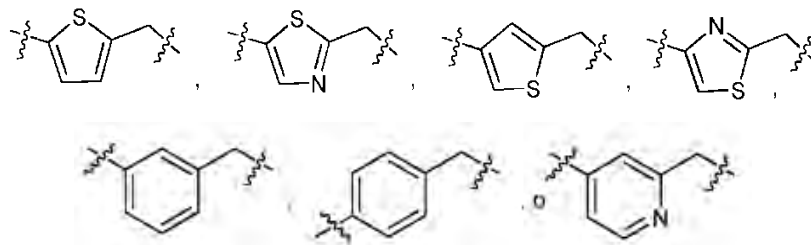
En ciertas realizaciones, R^4 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico bicíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, R^3 y R^6 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

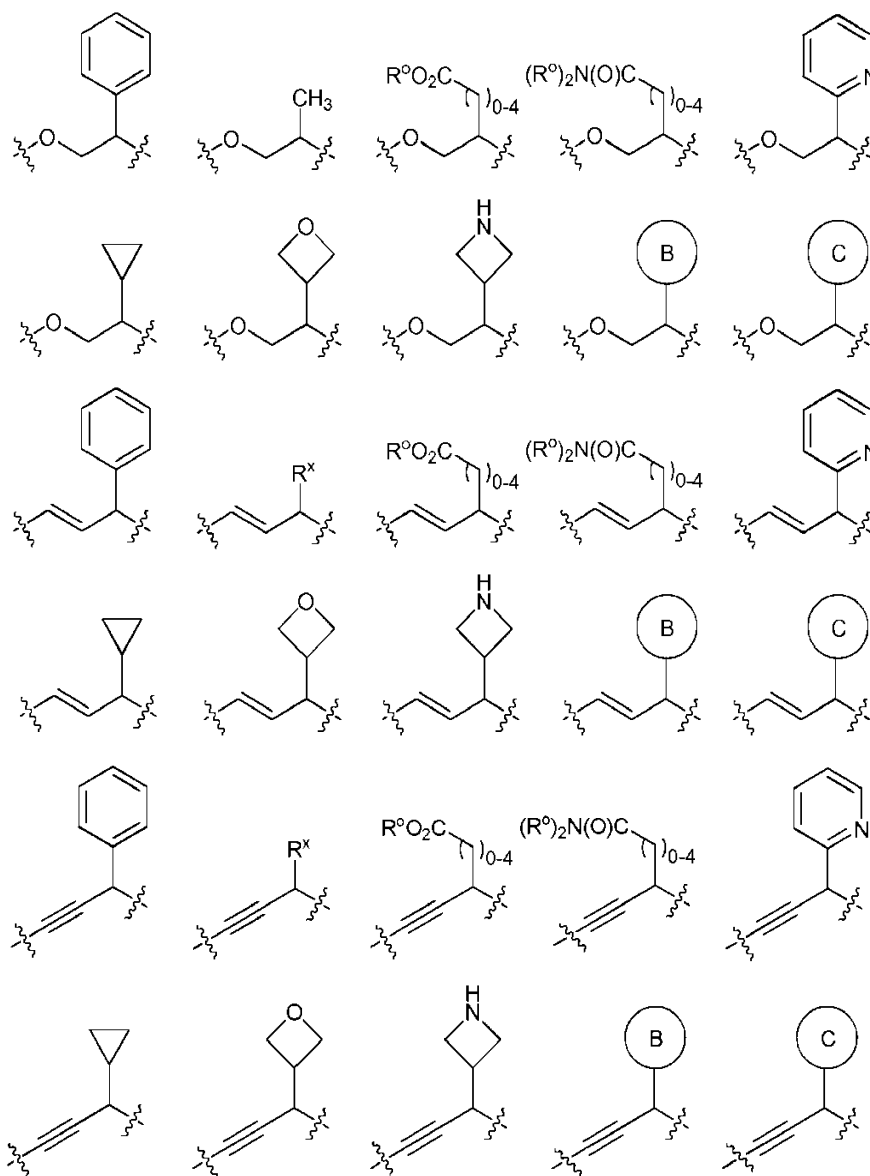
Como se ha definido anteriormente, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo carbocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R es un grupo alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R es un grupo alquilo C_{1-4} . En ciertas realizaciones, R es metilo, etilo, o propilo. En algunas realizaciones, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se ha definido anteriormente, cada R' es independientemente R, o dos grupos R' sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con el nitrógeno interviniente para formar un anillo de 4-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R' es hidrógeno. En algunas realizaciones, R' es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R' es un grupo alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R' es un grupo alquilo C_{1-4} . En ciertas realizaciones, R' es metilo, etilo, o propilo. En algunas realizaciones, R' es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, dos grupos R' sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con el nitrógeno interviniente para formar un anillo de 4-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, $-A_1-L^1-$ es uno de los siguientes:

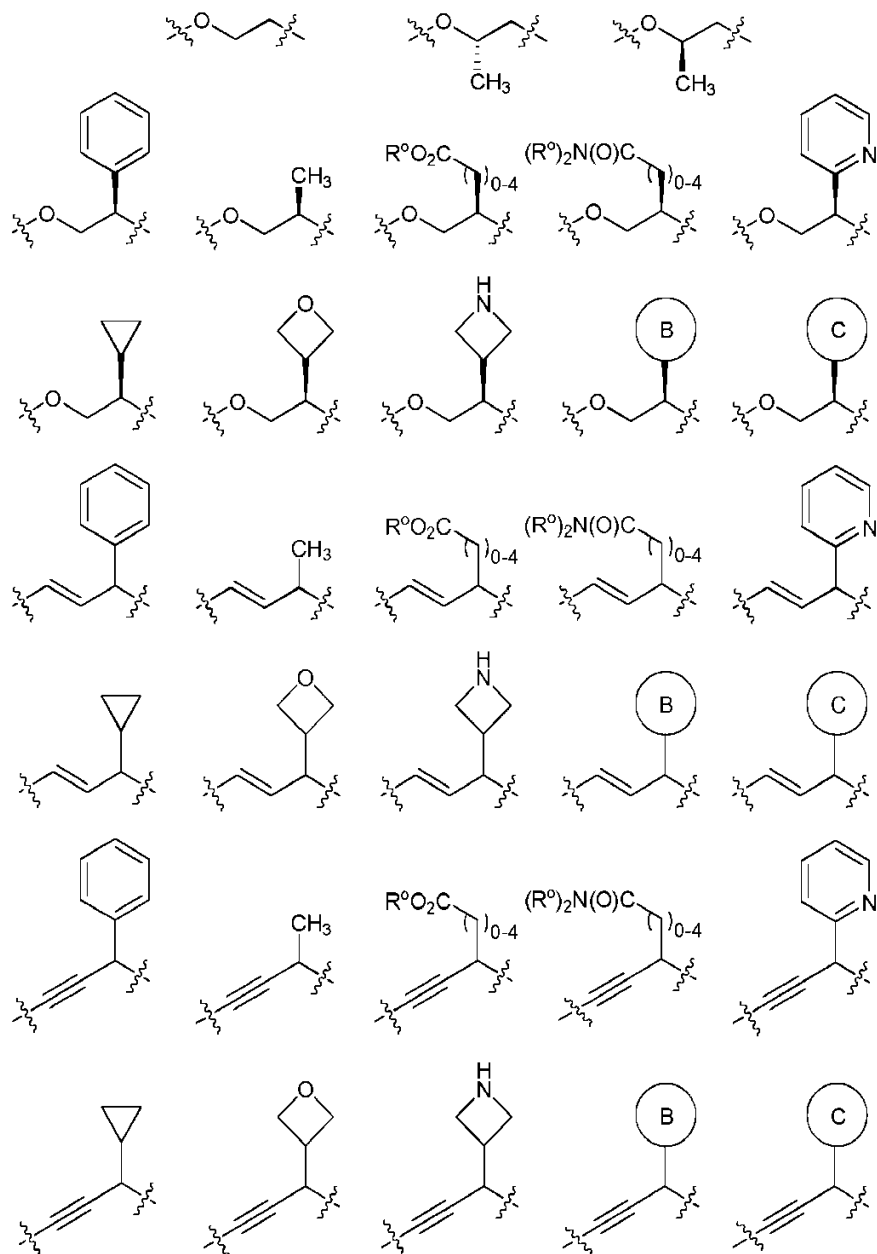


5 En ciertas realizaciones, $-L^2-A_1-L^1-$ es $-OCH_2CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$, o $-C\equiv C-CH_2-$. En ciertas realizaciones, $-L^2-A_1-L^1-$ es $-O-$ alquileo C_2 , alquilenilo C_3 , o alquinileno C_3 , opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, $-L^2-A_1-L^1-$ es:

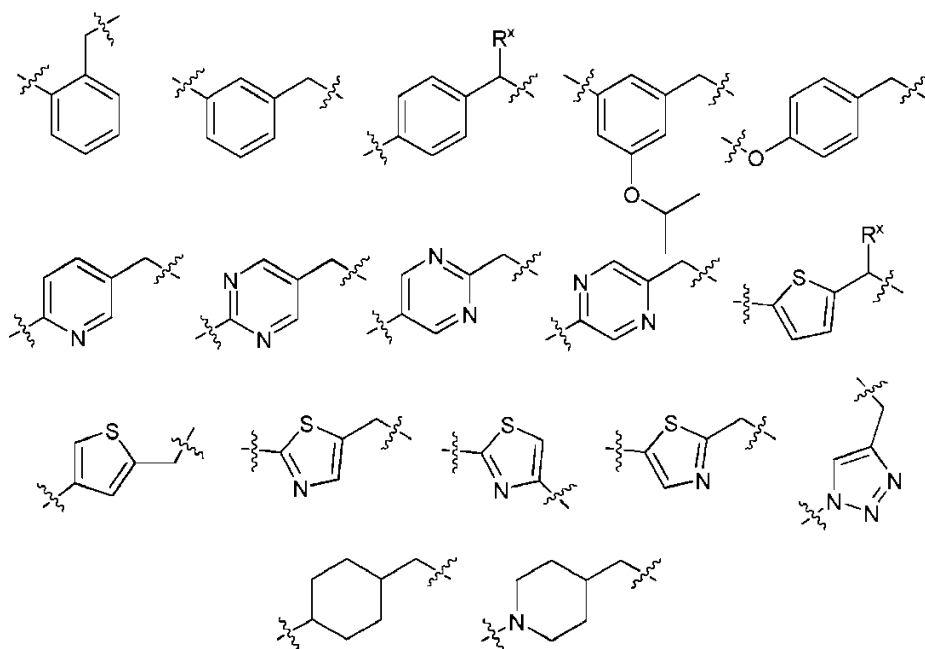


en donde el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno,

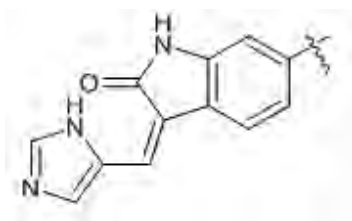
oxígeno, o azufre, y el anillo C es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 nitrógenos. En ciertas realizaciones, $-L^2-A_1-L^1-$ es uno de los siguientes:



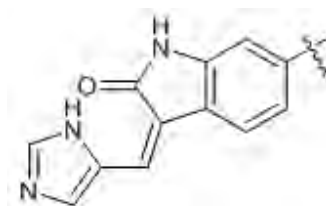
En ciertas realizaciones, $-L^2-A_1-L^1-$ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona de:



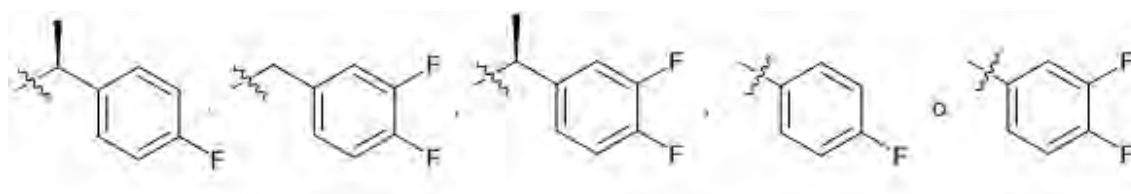
En ciertas realizaciones, $A_2-L^2-A_1$ - es



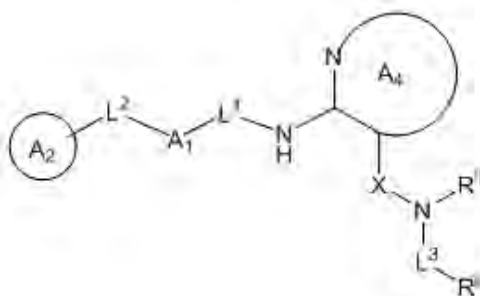
En ciertas otras realizaciones, el anillo A_2 es



En algunas realizaciones, $-L^3$ -anillo A_3 es bencilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, $-L^3$ -anillo A_3 es uno de los siguientes:



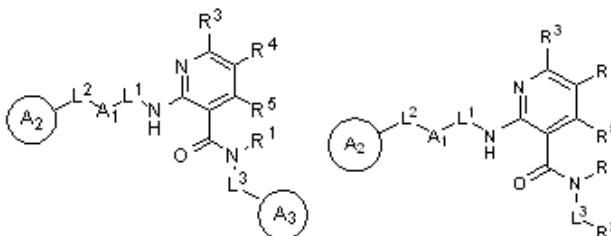
De conformidad con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula II:



I-a

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde L^1 , L^2 , L^3 , A_1 , anillo A_2 , anillo A_4 , X , R^x son como se definen anteriormente para la fórmula I y se describen en la presente memoria.

- 5 De conformidad con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas II o II-a:



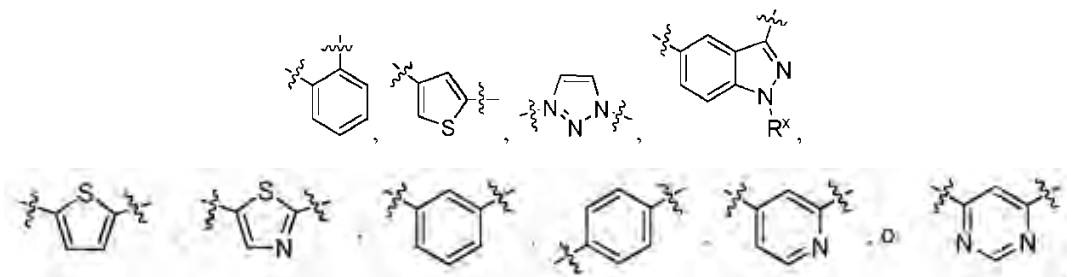
II

II-a

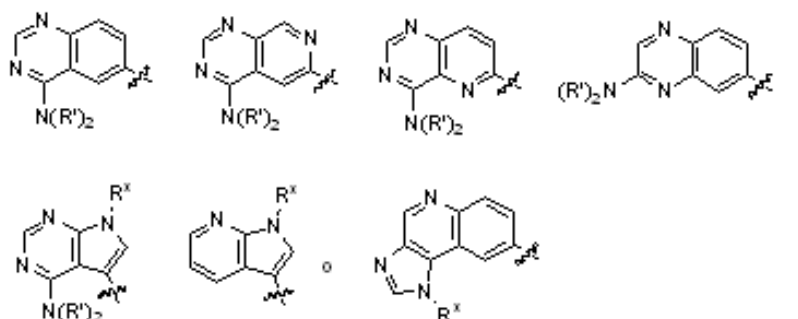
- o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde L^1 , L^2 , L^3 , A_1 , anillo A_2 , anillo A_3 , R^x , R^1 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen anteriormente para la fórmula I y se describen en la presente memoria. En ciertas realizaciones, R^3 de la fórmula II es hidrógeno, $-Cl$, o $-CF_3$. En ciertas realizaciones, R^4 es $-CN$, $-NO_2$, $-Salquilo\ C_{1-4}$, $-S(O)alquilo\ C_{1-4}$, $-S(O)_2alquilo\ C_{1-4}$, $-S(O)N(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o benciloxi, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En ciertas realizaciones, R^5 es hidrógeno, $-OCH_3$, o $-NH_2$. En algunas realizaciones, R^1 y R^5 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^3 y R^4 se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico bicíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

- En algunas realizaciones, L^3 de la fórmula II es metileno opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L^3 es metileno insustituido. En ciertas otras realizaciones, L^3 es metileno sustituido con metilo. En algunas realizaciones, el anillo A_3 es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, el anillo A_3 es fenilo sustituido con al menos un fluoro en posición *para* o en posición *meta*. En algunas realizaciones, L^1 es metileno, propileno, propinileno, o $-O-$ alquileo C_{1-3} , opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L^1 es $-O-$ alquileo C_2 opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L^1 es metileno opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L^1 es $-CH_2-$.

En algunas realizaciones, A_1 de la fórmula II es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de:



En algunas realizaciones, L^2 de la fórmula **II** es un enlace covalente o metileno. En ciertas realizaciones, el anillo A_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona de:

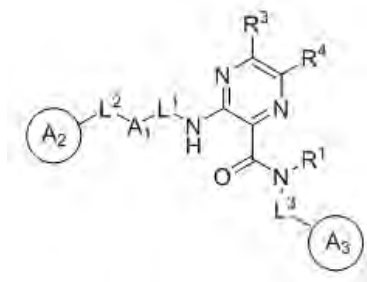


5

en donde cada R^x sobre un nitrógeno es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o dos R' sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con el nitrógeno interviniente para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

- 10 En algunas realizaciones, L^3 de la fórmula **II-a** es un enlace covalente. En ciertas realizaciones, R^x de la fórmula **II-a** es alquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-4} , o alquino C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^x de la fórmula **II-a** es un grupo metilo. En algunas realizaciones, R^x de la fórmula **II-a** es un grupo propargilo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **III**:

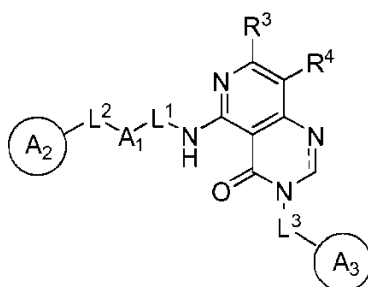


15

III

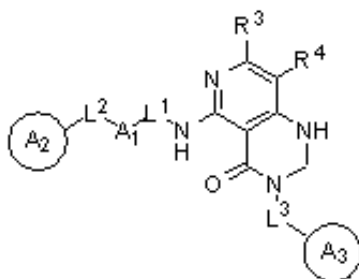
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde L^1 , L^2 , L^3 , A_1 , anillo A_2 , anillo A_3 , R^1 , R^3 , y R^4 son como se definen anteriormente para la fórmula **I** y se describen en la presente memoria.

De conformidad con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **IV**:

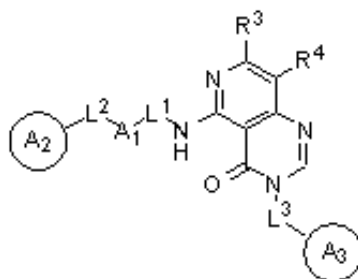


IV

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde --- es un enlace sencillo o doble, y L^1 , L^2 , L^3 , A_1 , anillo A_2 , anillo A_3 , R^3 , y R^4 son como se definen anteriormente para la fórmula I y se describen en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula IV es de la fórmula IV-a o IV-b:



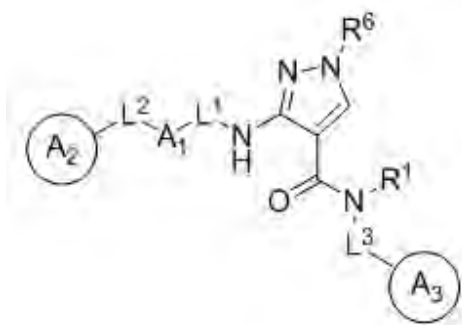
IV-a



IV-b.

5

De conformidad con aún otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula V:



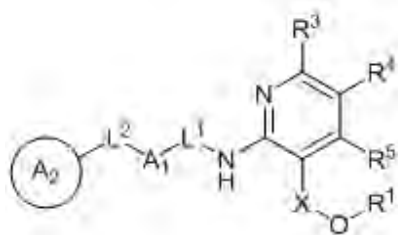
V

10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde L^1 , L^2 , L^3 , A_1 , anillo A_2 , anillo A_3 , R^1 , y R^6 son como se definen anteriormente para la fórmula I y se describen en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, R^6 de la fórmula V es alquilo C_{1-4} o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas realizaciones, R^6 es metilo. En ciertas realizaciones, R^6 es piridilo.

15 En ciertas realizaciones, cada uno de L^1 , L^2 , L^3 , A_1 , anillo A_2 , anillo A_3 , anillo A_4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R , y R' se selecciona de aquellos grupos representados en los esquemas y ejemplos encontrados en la sección de Ejemplos, *infra*.

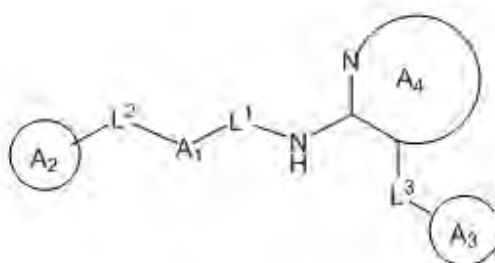
De conformidad con aún otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula VI:



VI

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde L^1 , L^2 , A_1 , anillo A_2 , X , R^1 , R^3 , R^4 y R^6 son como se definen anteriormente para la fórmula I y se describen en la presente memoria.

- 5 De conformidad con aún otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula VII:

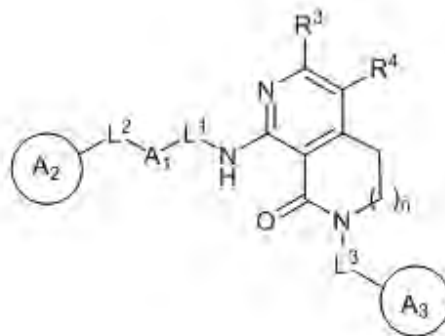


VII

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde L^1 , L^2 , L^3 , A_1 , anillo A_2 , anillo A_3 , y anillo A_4 son como se definen anteriormente para la fórmula I y se describen en la presente memoria.

- 10 En ciertas realizaciones, L^3 de la fórmula VII es un enlace covalente. En algunas realizaciones, el anillo A^3 de la fórmula VII es un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A^3 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos ejemplares de anillo A^3 incluyen azetidino, benzoxazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo u oxazolilo opcionalmente sustituidos.
- 15

De conformidad con aún otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula VIII:

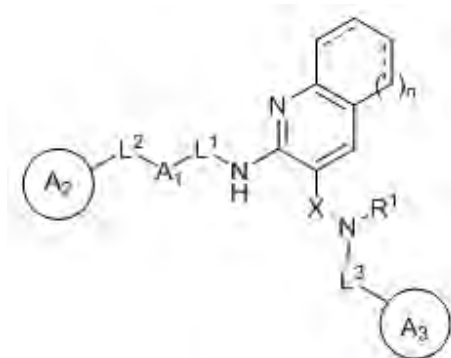


VIII

- 20 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde n es 0 o 1, y en donde L^1 , L^2 , L^3 , A_1 , anillo A_2 , anillo A_3 , R^3 y

R^4 son como se definen anteriormente para la fórmula I y se describen en la presente memoria. En algunas realizaciones de la fórmula VIII, n es 0. En algunas realizaciones de la fórmula VIII, n es 1.

De conformidad con aún otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula VIII:

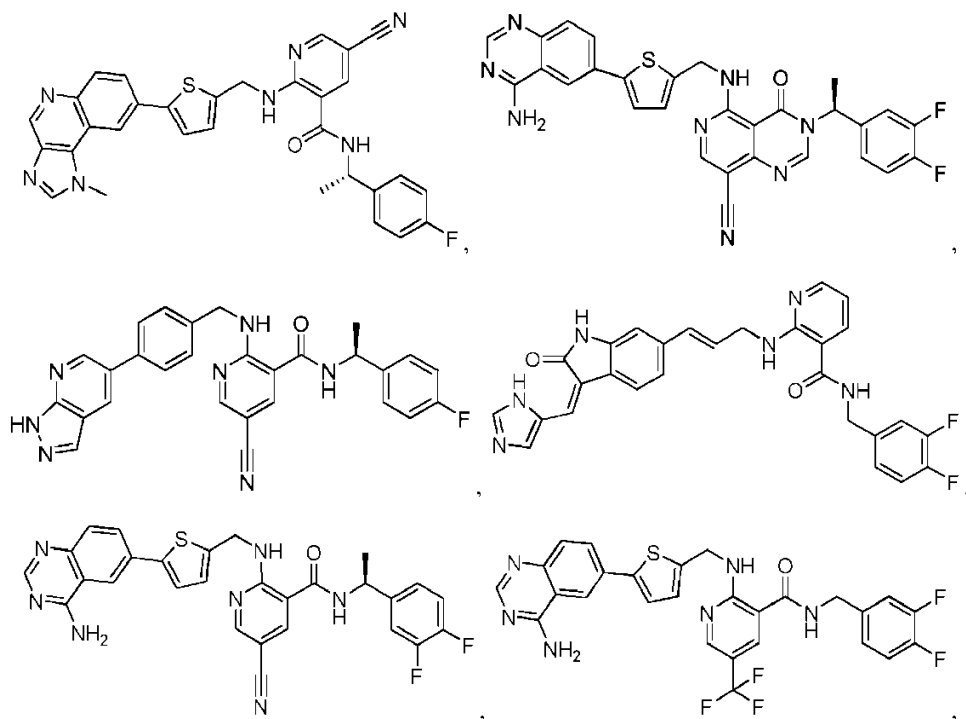


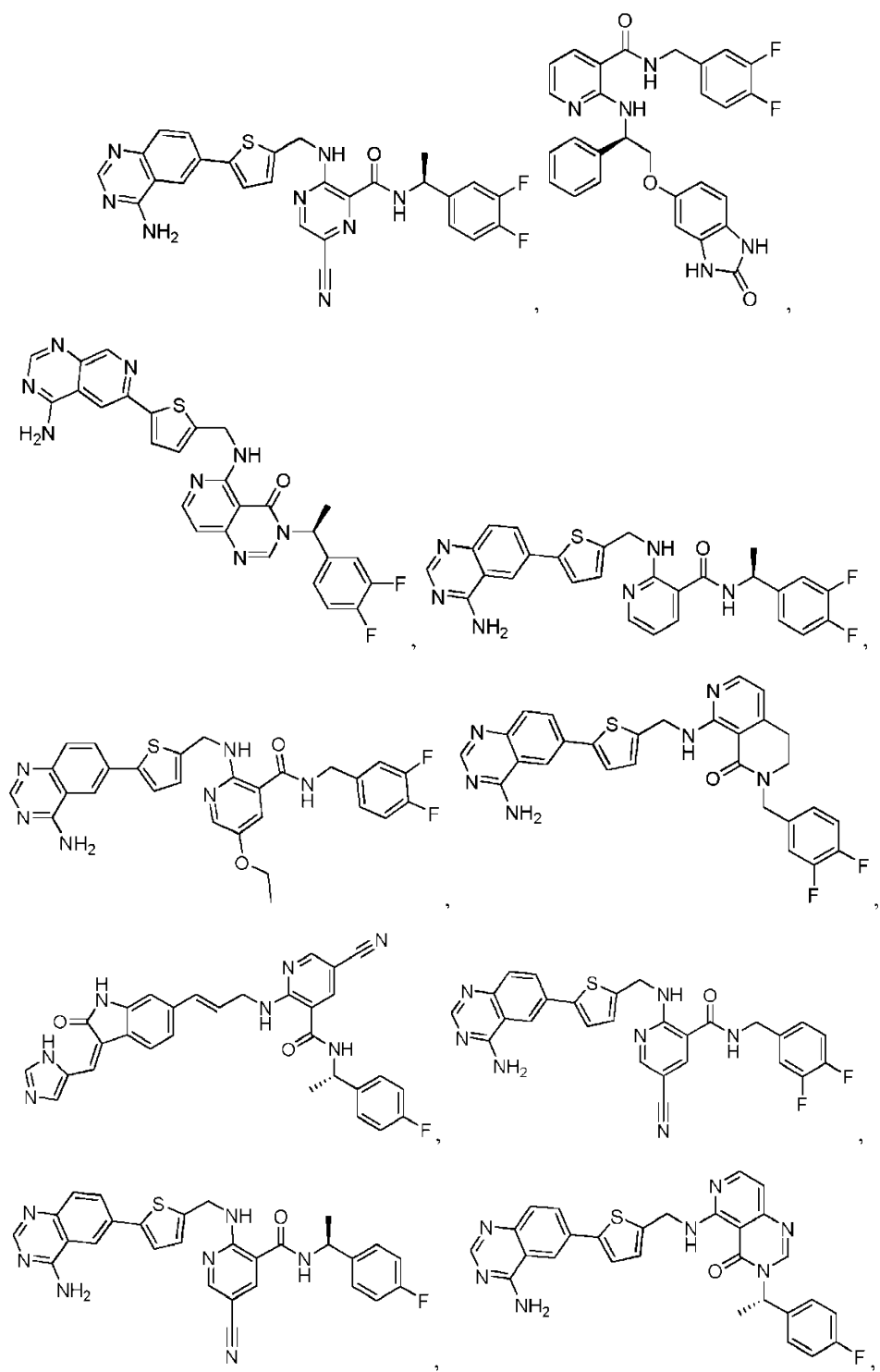
5

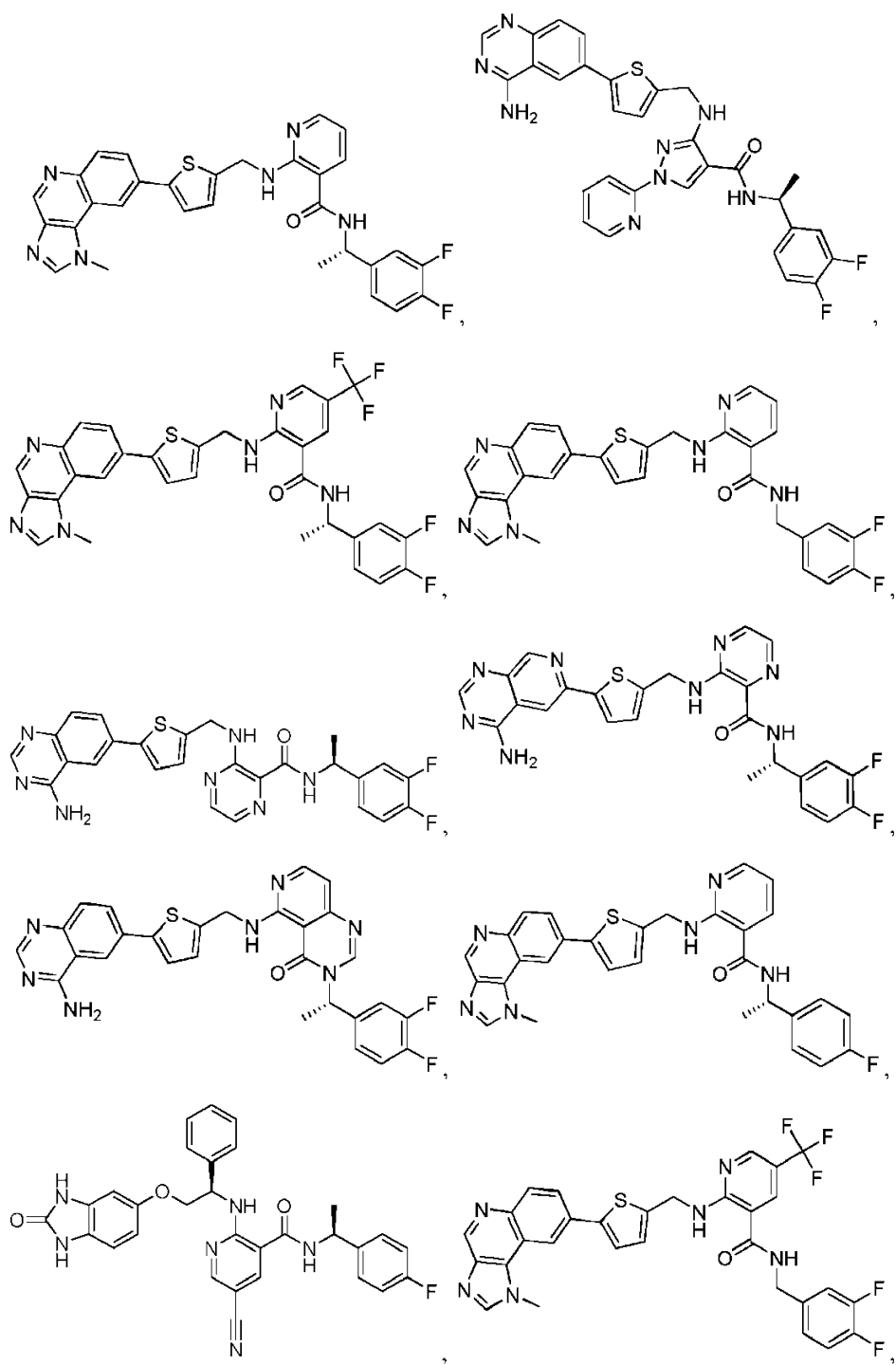
IX

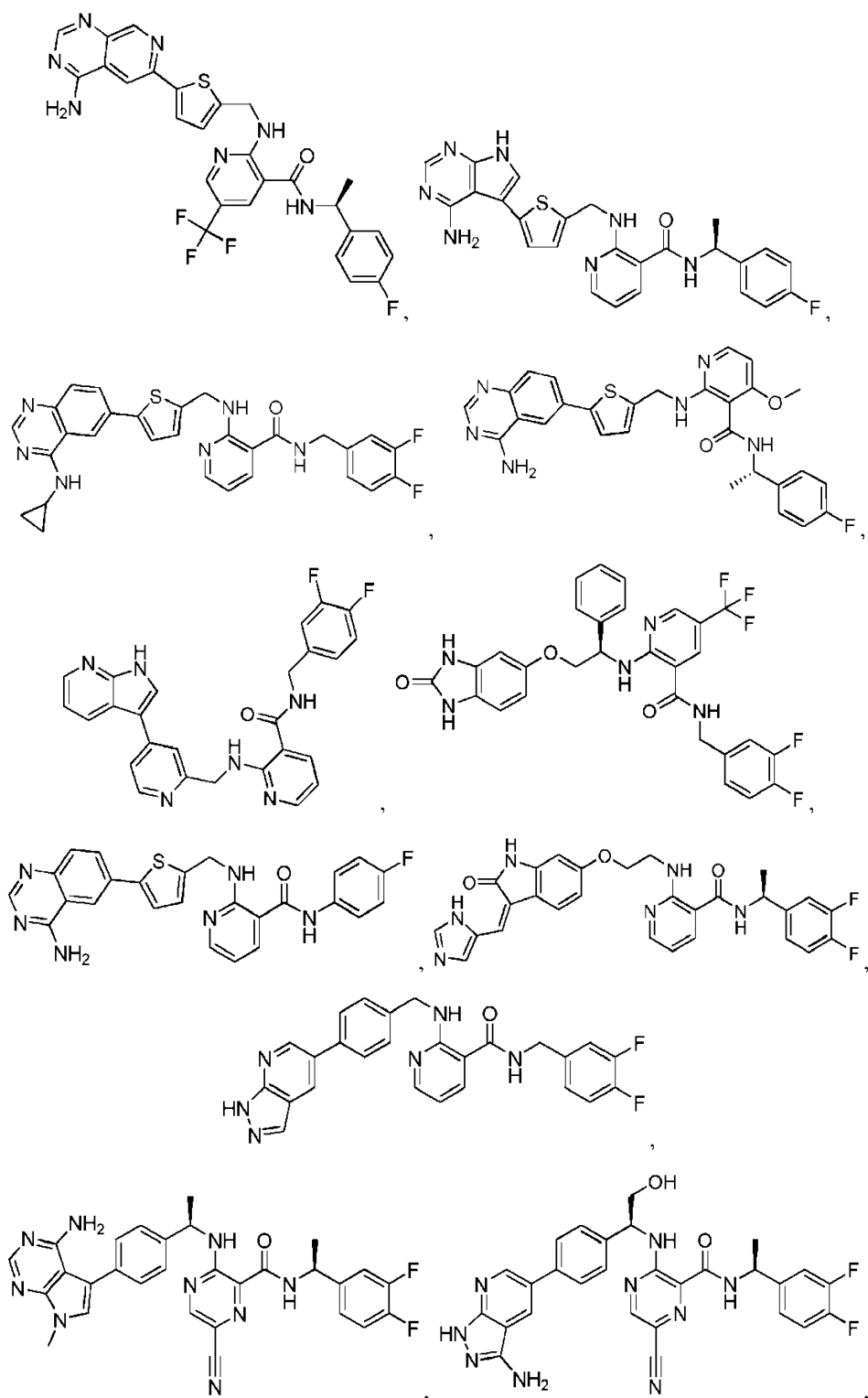
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde ---- es un enlace sencillo o doble, n es 0 o 1, y en donde X, L^1 , L^2 , L^3 , A₁, anillo A₂, anillo A₃, y R¹ son como se definen anteriormente para la fórmula I y se describen en la presente memoria. En algunas realizaciones de la fórmula IX, n es 0. En algunas realizaciones de la fórmula IX, n es 1.

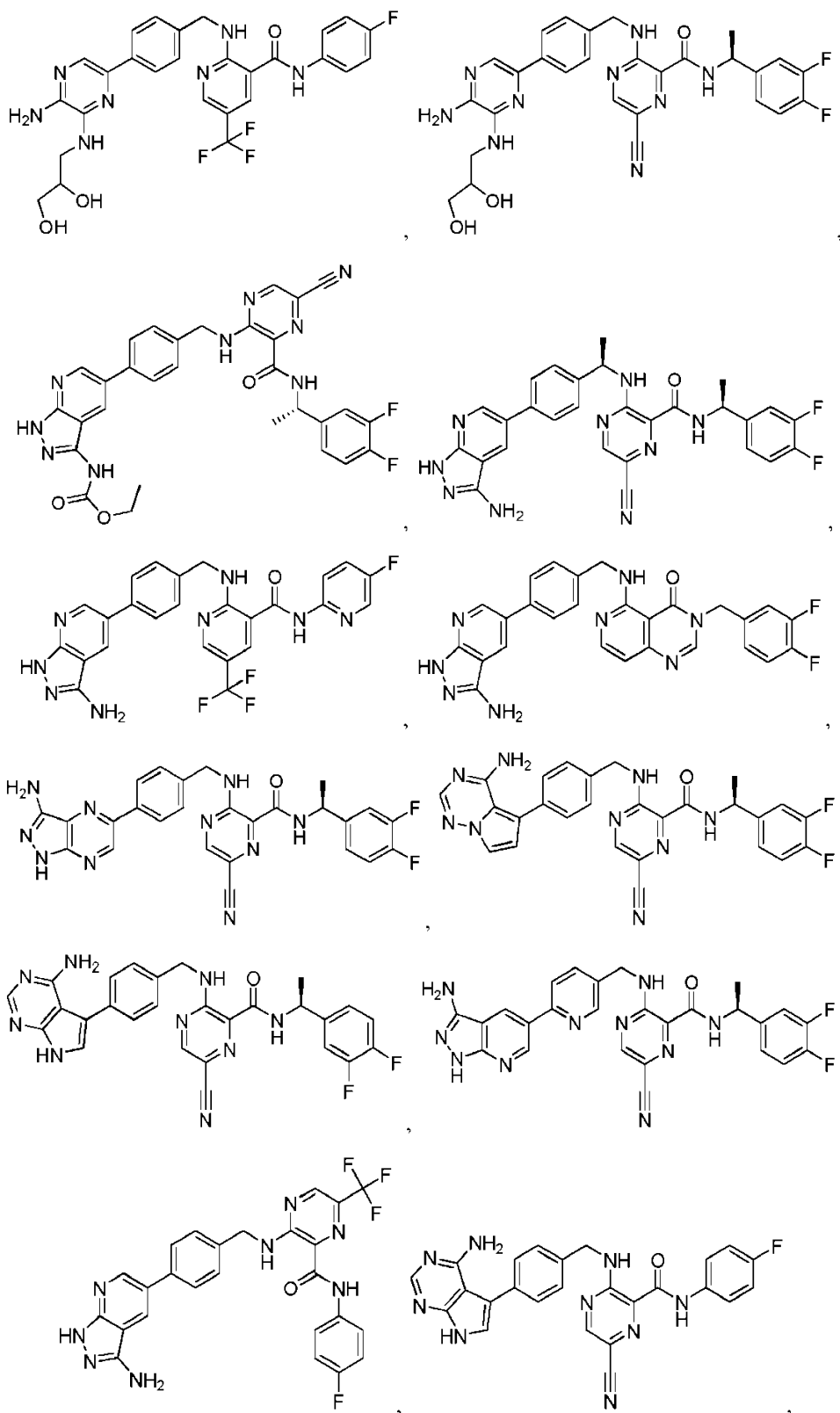
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona los siguientes compuestos:

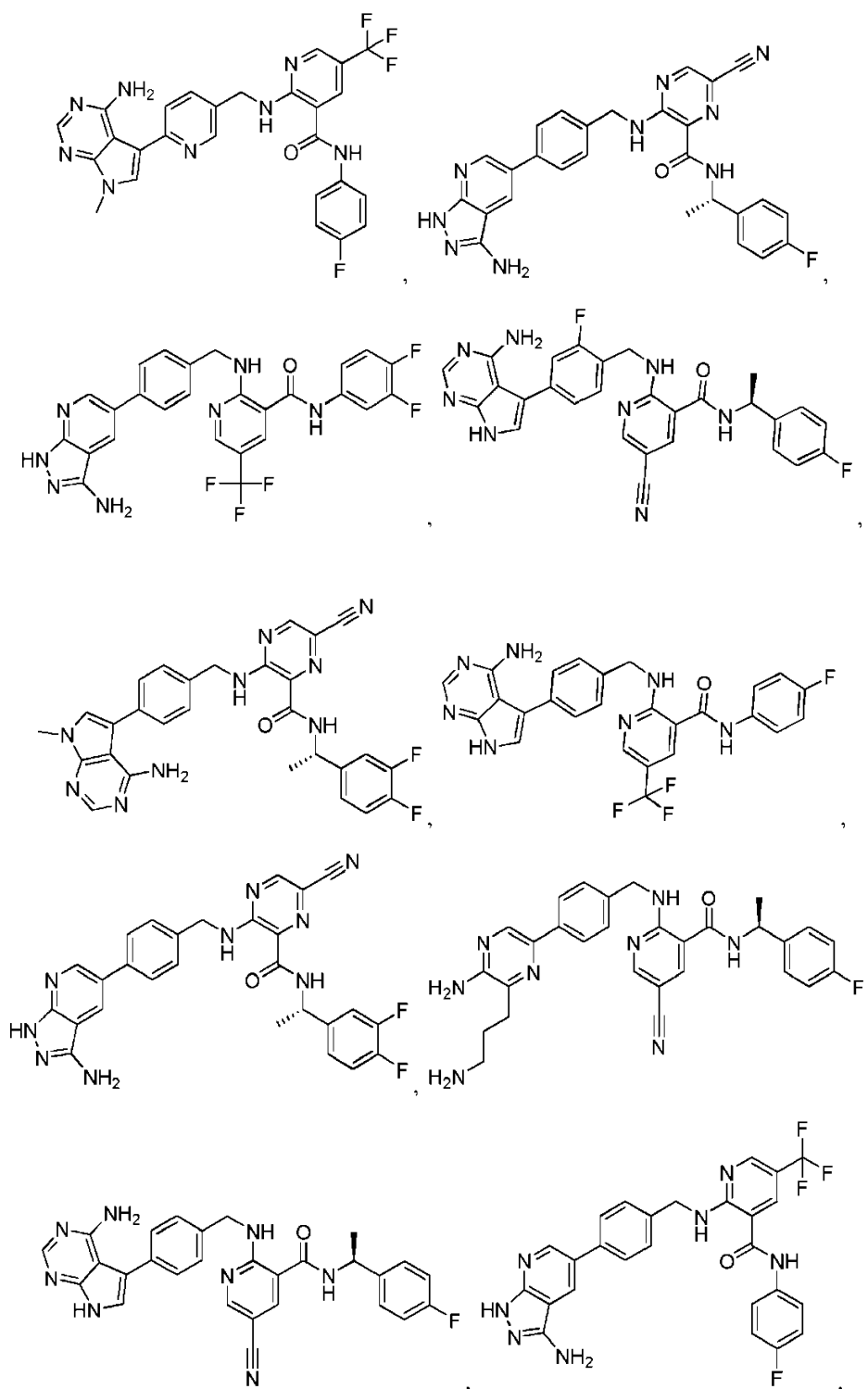


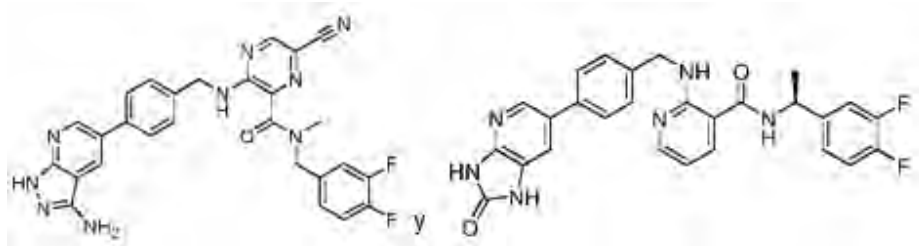




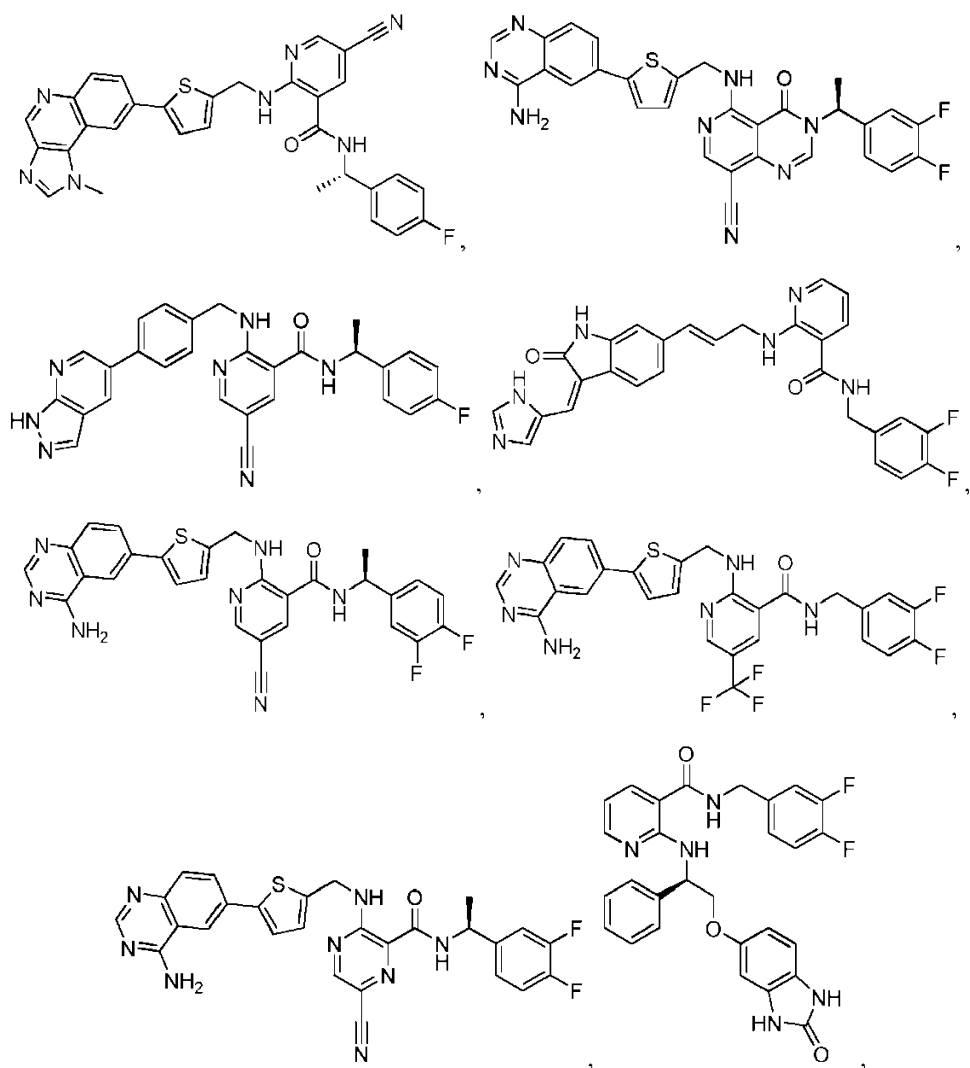


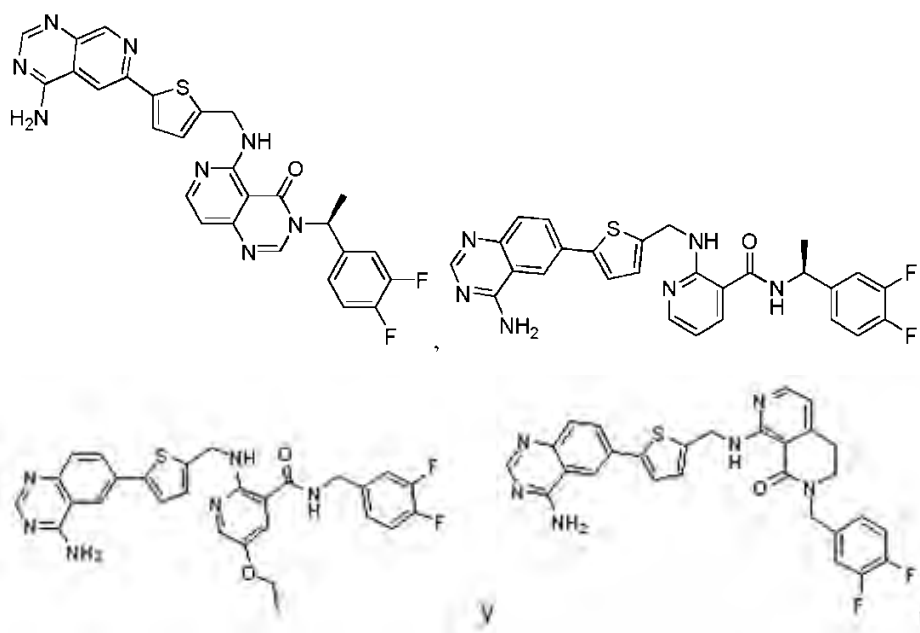






En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona los siguientes compuestos:





4. Métodos

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para reducir la actividad catalítica de PDK1, e incluye poner en contacto una cinasa PDK1 con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención proporciona además compuestos para inhibir la actividad catalítica de PDK1 poniendo en contacto una cinasa PDK1 con un compuesto proporcionado.

La actividad catalítica de PDK1, como se usa en la presente memoria, se refiere a una actividad catalítica de cinasa PDK1. De este modo, cuando la actividad catalítica de PDK1 se reduce en la presencia de un compuesto proporcionado, la fosforilación de un sustrato PDK1 (por ejemplo, Akt), se reduce con relación a la tasa de fosforilación en ausencia del compuesto proporcionado. En algunas realizaciones, la IC_{50} de un compuesto proporcionado contra PDK1 es menos de 1 μ M. En otras realizaciones, la IC_{50} de un compuesto proporcionado contra PDK1 es menos de 500 nM. En otras realizaciones, la IC_{50} de un compuesto proporcionado contra PDK1 es menos de 100 nM. En otras realizaciones, la IC_{50} de un compuesto proporcionado contra PDK1 es menos de 10 nM. En otras realizaciones, la IC_{50} de un compuesto proporcionado contra PDK1 es menos de 1 nM. En otras realizaciones, la IC_{50} de un compuesto proporcionado contra PDK1 es de 0,1 nM a 10 μ M. En otras realizaciones, la IC_{50} de un compuesto proporcionado contra PDK1 es de 0,1 nM, 1 μ M. En otras realizaciones, la IC_{50} de un compuesto proporcionado contra PDK1 es de 0,1 nM a 100 nM. En otras realizaciones, la IC_{50} de un compuesto proporcionado contra PDK1 es de 0,1 nM a 10 nM.

En otro aspecto, los compuestos proporcionados son útiles para el tratamiento de una o más enfermedades, trastornos y/o afecciones que pueden ser aliviadas inhibiendo (es decir, reduciendo) la actividad catalítica de PDK1. Como se usan en la presente memoria, los términos "tratamiento," y "tratar," se refieren a invertir, aliviar, retardar el comienzo de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, el tratamiento puede ser administrado una vez que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento puede ser administrado en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede ser administrado a un individuo sensible previamente a la aparición de síntomas (por ejemplo, a la vista de un historial de síntomas y/o a la vista de la genética u otros factores de sensibilidad). El tratamiento también puede ser continuado una vez que los síntomas se han resuelto, por ejemplo, para prevenir o retardar su recurrencia.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, el tratamiento incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado. El término "cáncer" incluye enfermedades o trastornos que involucran crecimiento y/o proliferación celular anormal, tal como glioma, carcinoma de tiroides, carcinoma de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas), carcinoma gástrico, tumores estromales gastrointestinales, carcinoma pancreático, carcinoma de ducto biliar, carcinoma de ovario, carcinoma endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma de células renales, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia de células T, leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple, mesotelioma maligno, melanoma maligno, cáncer de colon, (por ejemplo cáncer colorrectal de alta

inestabilidad de microsátélites).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para reducir la fosforilación de Akt mediada por PDK1. e incluye poner en contacto PDK1 con un compuesto proporcionado en la presencia de Akt. En algunas realizaciones, la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se reduce con relación a la fosforilación de PKC mediada por PDK1 (por ejemplo, isoformas de PKC zeta, delta y/o theta). En algunas realizaciones, la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se inhibe al menos 5, 10, 50, 100, o 1000 veces con relación a la fosforilación de PKC mediada por PDK1. Ensayos a modo de ejemplos para determinar la inhibición de la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se proporcionan en los Ejemplos siguientes.

En algunas realizaciones, la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se reduce en una célula. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para reducir la fosforilación de Akt mediada por PDK1 en una célula. En algunas realizaciones, la célula se pone en contacto con un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se reduce con relación a la fosforilación de PKC mediada por PDK1 (por ejemplo, isoformas de PKC zeta, delta, y/o theta). En algunas realizaciones, la fosforilación de Akt mediada por PDK1 es inhibida al menos 5, 10, 50, 100, o 1000 veces con relación a la fosforilación de PKC mediada por PDK1. Ensayos a modo de ejemplos para determinar la inhibición de la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se proporcionan en los Ejemplos siguientes. En algunas realizaciones, la célula en la cual la fosforilación de Akt mediada por PDK1 se reduce, es una célula de mamífero, tal como un animal doméstico (por ejemplo, gato, perro, caballo, vaca etc.) o un ser humano.

5. Ensayos

Para desarrollar inhibidores útiles de PDK1, pueden ser identificados *in vitro* inhibidores candidatos capaces de reducir la actividad catalítica de PDK1. La actividad de los compuestos proporcionados se puede valorar utilizando métodos conocidos en la técnica y/o los métodos presentados en esta memoria.

Los compuestos que reducen la actividad catalítica de PDK1 pueden ser identificados y probados usando PDK1 biológicamente activa, sea de origen natural o recombinante. La PDK1 se puede encontrar en células nativas, aisladas *in vitro* o co-expresadas o expresadas en una célula. La medida de la reducción de la actividad catalítica de PDK1 en presencia de un inhibidor, con respecto a la actividad en ausencia del inhibidor, se puede realizar utilizando una variedad de métodos conocidos en la técnica, tales como el ensayo descrito en el Ejemplo 21. Se conocen en la técnica otros métodos para ensayar la actividad de PDK1. La selección de métodos de ensayo apropiados está también dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Una vez que se identifican los compuestos que son capaces de reducir la actividad catalítica de PDK1, los compuestos pueden ser ensayados además en cuanto a su capacidad para inhibir selectivamente la PDK1 con respecto a otras enzimas. La inhibición por un compuesto de la invención se mide utilizando ensayos *in vitro* o *in vivo* tales como aquellos bien conocidos en la técnica o descritos por lo demás en la presente memoria.

Los compuestos pueden ser ensayados además en modelos de células o en modelos animales en cuanto a su capacidad para causar cambios detectables en el fenotipo relacionado con la actividad de PDK1. Además de los cultivos celulares, los modelos animales pueden ser usados para ensayar a los inhibidores de PDK1 en cuanto a su capacidad para tratar el cáncer en un modelo animal.

6. Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado opcionalmente en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, portador).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen isómeros ópticos, diastereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen una sal farmacéuticamente aceptable. Un compuesto incluido en la composición farmacéutica, puede estar unido covalentemente a un portador farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el compuesto de la invención incluido en la composición farmacéutica no está ligado covalentemente a un portador farmacéuticamente aceptable.

Un "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas, farmacéuticamente y fisiológicamente aceptables, adecuadas para aplicación enteral o parenteral, las cuales no reaccionan de manera perjudicial con el extracto. Portadores farmacéuticamente aceptables incluyen agua, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas y carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidina. Tales preparaciones pueden ser esterilizadas y, si se desea, mezcladas con

agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir sobre la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares, que no reaccionan de manera perjudicial con los compuestos de la invención.

- 5 Los compuestos proporcionados pueden ser administrados solos o pueden ser coadministrados a un paciente junto con uno o más de otros fármacos. La coadministración significa incluir administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en combinación (más de un compuesto). En algunas realizaciones, las preparaciones se combinan con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

A. Formulaciones

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados y administrados en una amplia variedad de formas de dosificación oral, parenteral y tópica. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados son administrados por inyección (por ejemplo, intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente, intraduodenalmente o intraperitonealmente). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son administrados por inhalación, por ejemplo, intranasalmente. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados son administrados transdérmicamente. También se contempla que se pueden usar múltiples vías de administración (por ejemplo, intramuscular, oral, transdérmica), para administrar los compuestos de la presente invención. La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos proporcionados y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos proporcionados, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. En algunas realizaciones, un portador sólido es una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material para encapsulación.

- 25 En algunas realizaciones, cuando la composición es un polvo, el portador es un sólido finamente dividido en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En algunas realizaciones, cuando la composición es formulada para un comprimido, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado.

- 30 En algunas realizaciones, los polvos y comprimidos proporcionados contienen de 5 % a 70 % del compuesto activo. Los portadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares. En algunas realizaciones, la composición se formula para un sello o comprimido para chupar. En algunas realizaciones, se utilizan comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y/o comprimidos para chupar, como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para administración oral.

- 35 En algunas realizaciones, para preparar supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, y se deja enfriar y solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. En algunas realizaciones, para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden ser formuladas en solución, en solución acuosa de polietilenglicol.

- 40 Cuando la aplicación parenteral es necesaria o deseada, mezclas particularmente adecuadas para los compuestos de la invención son soluciones inyectables, estériles, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, incluyendo supositorios. En particular, los portadores para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de dextrosa, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, polímeros de bloque de polioxietileno y similares. Las ampollas son dosis unitarias convenientes. Los compuestos de la invención también pueden ser incorporados en liposomas o administrados mediante bombas o parches transdérmicos. Las mezclas farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen las descritas, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y en el documento WO 96/05309.

- 45 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados, como se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden ser elaboradas dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida dispuestas para convertirse rápidamente antes del uso en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas están en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición es subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de una composición farmacéutica, tal como comprimidos, cápsulas y polvos en viales o ampollas, envasados. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria es la propia cápsula, comprimido, sello o comprimido para chupar, o es el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una forma de dosificación unitaria puede ser variada o ajustada de 0,1 mg a 10000 mg, más típicamente 1,0 mg a 1000 mg, más típicamente 10 mg a 500 mg, según la aplicación particular y la potencia del componente activo. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas contienen otros agentes terapéuticos compatibles.

Algunos compuestos pueden tener solubilidad limitada en agua y pueden requerir un tensioactivo u otro co-disolvente apropiado en la composición. Tales co-disolventes incluyen: polisorbato 20, 60 y 80, Pluronic F-68, F-84 y P-103, ciclodextrina, y aceite de ricino polioxil 35. Tales co-disolventes se emplean típicamente a un nivel entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 2 % en peso.

En algunas realizaciones, puede ser deseable una viscosidad mayor que la de las simples soluciones acuosas, para reducir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para reducir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de formulación y/o por lo demás, para mejorar la formulación. Tales agentes formadores de viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina y sales de los mismos, ácido hialurónico y sales del mismo, y combinaciones de los anteriores. Tales agentes se emplean típicamente a un nivel entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 2 % en peso.

Las composiciones proporcionadas pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Tales componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos, de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármaco finamente divididos. Estos componentes se exponen en mayor detalle en las Patentes de Estados Unidos Nos. 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; y 4,861,760.

B. Dosificaciones eficaces

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen composiciones en las que el ingrediente activo está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para alcanzar su propósito deseado. La cantidad eficaz real para una aplicación particular dependerá, entre otros, de la afección a tratar. En ciertas realizaciones, cuando se administra en métodos para tratar el cáncer, las composiciones proporcionadas contendrán una cantidad de ingrediente activo eficaz para lograr el resultado deseado (por ejemplo, reducir el número de células cancerosas en un sujeto).

La dosificación y frecuencia (dosis única o múltiples) de dosificación administrada a un mamífero puede variar dependiendo de una variedad de factores, incluyendo una enfermedad que da lugar al aumento de actividad de PDK1, si el mamífero sufre o no otra enfermedad y su vía de administración; tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas de la enfermedad a tratar (por ejemplo, cáncer), tipo de tratamiento concurrente, complicaciones de la enfermedad a tratar u otros problemas de salud relacionados. Se pueden usar otros regímenes o agentes terapéuticos en conjunto con los compuestos de la invención.

Para cualquier compuesto descrito en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuesto o compuestos activos que son capaces de reducir la actividad catalítica de PDK1, medida, por ejemplo, usando los métodos descritos en la presente memoria.

Las cantidades terapéuticamente eficaces para uso en humanos pueden ser determinadas a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para humanos puede ser formulada para alcanzar una concentración que se ha encontrado que es eficaz en animales. La dosificación en humanos se puede ajustar mediante la monitorización de la inhibición de PDK1 y ajustando la dosificación hacia arriba o hacia abajo, como se ha descrito anteriormente.

Las dosificaciones pueden ser variadas dependiendo de las necesidades del paciente y del compuesto empleado. En

algunas realizaciones, la dosis administrada a un paciente es suficiente para producir una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente con el tiempo. El tamaño de la dosis también será determinado por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso. En algunas realizaciones, el tratamiento es iniciado con dosificaciones más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se incrementa por incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En una realización de la invención el intervalo de dosificación es 0,001 % a 10 % p/v. En otra realización, el intervalo de dosificación es 0,1 % a 5 % p/v.

Equivalentes

Los ejemplos representativos que siguen, pretenden ayudar a ilustrar la invención y no pretenden ni deben ser interpretados como, limitantes del alcance de la invención. Sin embargo, varias modificaciones de la invención y muchas realizaciones adicionales de la misma, además de las mostradas y descritas en la presente memoria, llegarán a ser claras para los expertos en la técnica a partir de los contenidos completos de este documento, incluyendo los ejemplos que siguen y las referencias a la literatura científica y de patentes citada en la presente memoria. Se debe apreciar además, que los contenidos de estas referencias citadas están incorporados aquí para ayudar a ilustrar el estado de la técnica.

Se apreciará que, para las preparaciones de compuestos descritos en la presente memoria, cuando se usa HPLC de fase inversa para purificar un compuesto, un compuesto puede existir como sal de ácido mono-, di- o tri-fluoroacético.

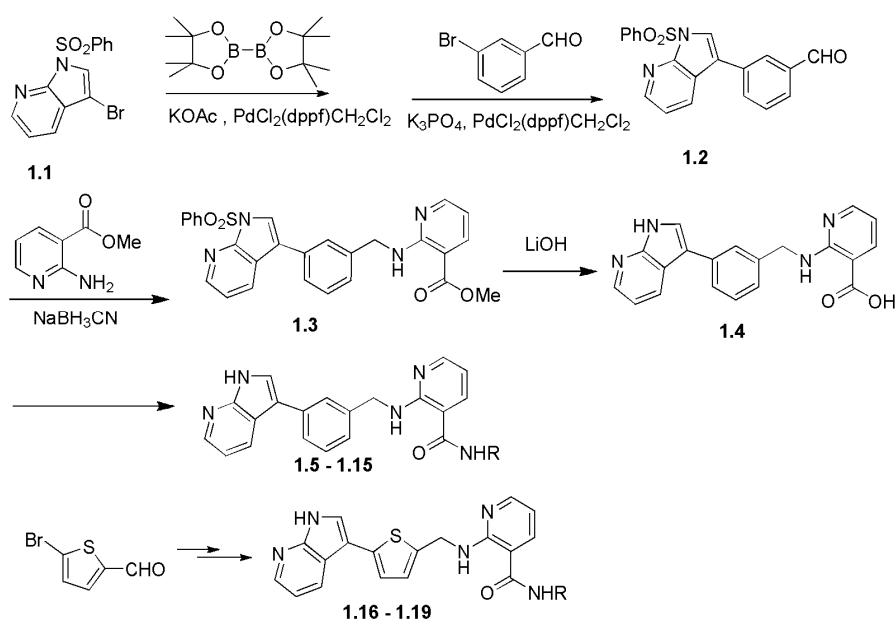
Se apreciará además, que la presente invención contempla compuestos individuales descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos individuales ejemplificados son aislados y/o caracterizados como una sal, por ejemplo, como una sal de ácido trifluoroacético, la presente invención contempla una base libre de la sal, así como también otras sales farmacéuticamente aceptables de la base libre.

Los siguientes ejemplos contienen importante información, ejemplificación y orientación adicional, que se puede adaptar a la práctica de esta invención en sus distintas realizaciones y los equivalentes de las mismas.

Ejemplos

Como se describe en los ejemplos posteriores, en ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos sintéticos y esquemas representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describen en la presente memoria.

Ejemplo 1



Etapa 1: Síntesis de 3-(1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)benzaldehído (Ejemplo 1.2): Un matraz cargado con 3-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1.1, preparado por el método descrito en la solicitud WO2008005457) (3,0 g, 8,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (9,0 g, 35,6 mmol), KOAc (1,8 g, 17,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0,23 g, 0,28 mmol) y DMSO (1 mL) se enjuagó con descarga de nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (30 mL) y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 h hasta que se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron el compuesto 3-bromobenzaldehído (5,5 g, 17,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0,23 g, 0,28 mmol), y K₃PO₄ (10 mL, 2 M, 0,02 mmol) y se calentaron a 90 °C bajo nitrógeno durante otras 5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa de éster reunida se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice con acetato de etilo al 14 % en hexano dio 2,43 g del compuesto 1.2 (58 %). ESI-MS (M+H⁺): 363,1.

Síntesis de 2-aminonicotinato de metilo: Una suspensión de ácido 2-aminonicotínico (13,8 g, 0,1 mol) y K₂CO₃ (27,6 g, 0,2 mol, 2,0 equiv.) en DMSO se calentó a reflujo, y después se enfrió la solución a temperatura ambiente. Después se añadió yodometano (14,2 g, 0,1 mol, 1,0 equiv.) a la mezcla y se agitó la solución durante 18 horas. Se filtró la mezcla y se concentró. El residuo se filtró a través de una almohadilla de sílice, eluyendo con (EtOH/CH₂Cl₂) 5/95 que contenía 0,1 % de NH₄OH. La solución resultante se concentró y el residuo se suspendió en Et₂O, se filtró, y se secó para dar 2-aminonicotinato de metilo (10,8 g, 71 %). ESI-MS (M+H⁺): 153,1.

Etapa 2: Síntesis de 2-(3-(1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)bencil-amino)nicotinato de metilo (Ejemplo 1.3): Una solución de 3-(1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)benzaldehído (1.2) (4,85 g, 13,4 mmol), 2-aminonicotinato de metilo (2,05 g, 13,4 mmol) y catalizador ácido p-toluenosulfónico monohidrato (217 mg, 1,34 mmol) en tolueno a reflujo con la eliminación de agua usando un aparato Dean-Stark, se fijó con Na₂SO₄ anhidro y tamices moleculares 4A. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se eliminó el disolvente orgánico para dar un producto crudo (6,65 g, 13,4 mmol), que se disolvió en metanol anhidro y lentamente se añadió NaBH₃CN (12,6 g, 20 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La TLC demostró que la reacción se había completado. Se eliminó entonces el disolvente orgánico para dar un producto crudo, que se purificó a través de una columna de gel de sílice (se eluyó con acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo) para obtener 2-(3-(1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)nicotinato (3,35 g), rendimiento 51 %. ESI-MS (M+H⁺): 499,1.

Etapa 3: Síntesis de ácido 2-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)nicotínico (Ejemplo 1.4): A una solución de 2-(3-(1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)nicotinato (3,347 g, 6,72 mmol) en un disolvente mixto (THF:MeOH:H₂O = 3:2:1) se añadió lentamente LiOH (323 mg, 13,44 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La TLC demostró que la reacción se había completado. El disolvente orgánico se eliminó entonces para dar un producto crudo que se purificó a través de columna de gel de sílice (se eluyó con acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo) para obtener ácido 2-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)nicotínico (1,2 g), rendimiento 52 %. ESI-MS (M+H⁺): 345,1.

Ejemplo 1.5: Síntesis de 2-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida: A una solución de ácido 2-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)nicotínico (344 mg, 1 mmol) en DMF anhidra (20 mL) se añadió DIPEA (265 mg, 2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se añadieron 3,4-difluorobencilamina (286 mg, 2 mmol) y HATU (760 mg, 2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez que finalizó la reacción, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (100 mg), Rendimiento 22 %. ESI-MS (M+H⁺): 470,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15-9,30 (m, 2H), 8,16-8,27 (m, 4H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,08-7,22 (m, 3H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,42 (d, 2H), 2,16 (s, 1H).

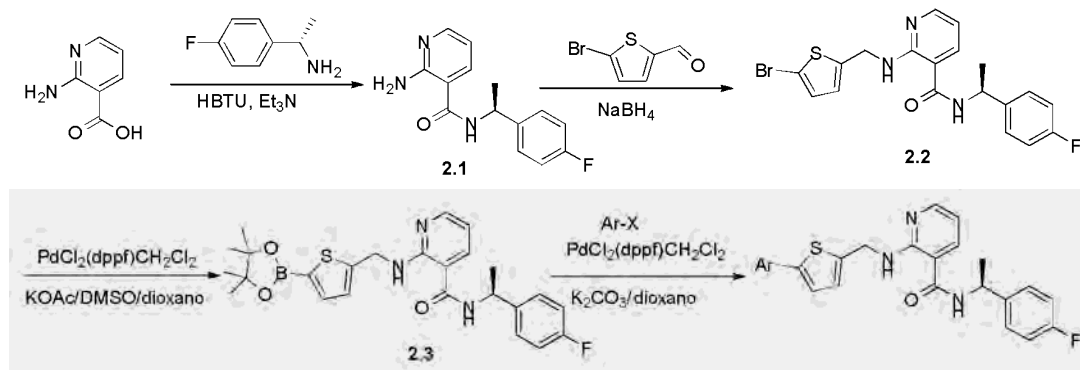
Los Ejemplos 1.6 - 1.15 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 1.5.

Síntesis de hidrocloreto de ciclopentilmetanamina, intermedio para el Ejemplo 1.8 y 1.19: Una solución de borano (1 M en tetrahidrofurano, 52,7 mL, 52,7 mmol, 1,1 equiv.) se añadió gota a gota durante 2 horas a una solución agitada de ciclopentanocarbonitrilo (4,56 g, 47,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL). La solución resultante se mantuvo a reflujo con agitación durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y cuidadosamente se diluyó en porciones pequeñas con metanol (67 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo, y se hizo burbujear cloruro de hidrógeno gas a través de la solución durante 0,5 h. La reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 h, y los compuestos volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria a vacío. Se añadió metanol (50 mL) al residuo, y se evaporó la mezcla por rotación a vacío. Este procedimiento de adición de metanol se repitió dos veces para dar un sólido blanco, que se purificó adicionalmente por precipitación en etanol:acetato de etilo para dar 3,62 g (56 %) de hidrocloreto de (ciclopentilmetil)amina. ESI-MS (M+H⁺): 136,0.

Los Ejemplos 1.16 - 1.19 se prepararon siguiendo el mismo esquema sintético que para los Ejemplos 1.5-1.15 empezando con 5-bromotiofeno-2-carbaldehído.

El Ejemplo 1.20 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1.5.

Ejemplo 2



Etapa 1. Síntesis de (S)-2-amino-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida (Ejemplo 2.1): A una solución de ácido 2-aminonicotínico (3 g, 21,7 mmol) en DCM (100 mL), se añadieron HBTU (16,5 g, 43,4 mmol, 2,0 equiv.), (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (3,02 g, 21,7 mmol, 1,0 equiv.) y TEA (10,97 g, 0,11 mol, 5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró el disolvente, y se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA=2:1) para dar el producto deseado, 4,2 g (rendimiento: 74 %). ESI-MS ($M+H^+$): 260,1; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,03 (q, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 5,16-5,21 (q, 1H), 1,53 (d, 3H).

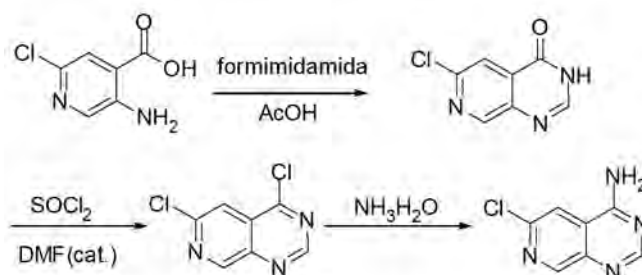
Etapa 2. Síntesis de (S)-2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-nicotinamida: A una solución de (S)-2-amino-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida (2,6 g, 10 mmol) en 5 mL de metanol, se añadió 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (2,29 g, 12 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas. Después se añadieron 10 mL de metanol y $NaBH_4$ (380 mg, 10 mmol, 1,0 equiv.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA=2:1) para dar el producto deseado, 2,48 g, (rendimiento: 58 %). ESI-MS ($M+H^+$): 434,0; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,10 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,06-5,12 (q, 1H), 4,64 (s, 2H), 1,45 (d, 3H).

Etapa 3. (S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida: Un matraz cargado con (S)-2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida (0,58 g, 1,4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (690 mg, 2,8 mmol, 2,0 equiv.), KOAc (248 mg, 2,8 mmol, 2,0 equiv.) y complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (1,2 g, 1,5 mmol, 0,05 equiv.) se enjuagó con descarga de nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano (20 mL) y DMSO (3 mL) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se enfrió la solución a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA=5:1) para dar el producto deseado, 540 mg (rendimiento: 61 %). ESI-MS ($M+H^+$): 482,2; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,47 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,02-7,06 (m, 3H), 6,51-6,54 (q, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,20 (q, 1H), 4,89 (t, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,30 (s, 12H).

Ejemplo 2.4: Síntesis de N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(((5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)piridin-3-carboxamida: Un matraz cargado con el compuesto (S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida (58 mg, 1,2 mmol), 6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (29 mg, 1,2 mmol, preparada según un procedimiento descrito en el documento WO 2004/072033), K_2CO_3 2 M (1,20 mL) y complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (9,8 mg, 0,012 mmol) se enjuagó con descarga de nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (5 mL) y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (S)-2-(((5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida (Ejemplo 2.4, 11 mg, 19,4 %). ESI-MS ($M+H^+$): 472,1; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,93 (br, 1H), 8,35 (br, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01-8,03 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,28-7,31 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,81-6,85 (m, 1H), 5,06-5,11 (q, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,44 (d, 3H).

Los Ejemplos 2.5 – 2.14 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2.4.

Síntesis de 6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina, intermedio para el Ejemplo 2.13.1:

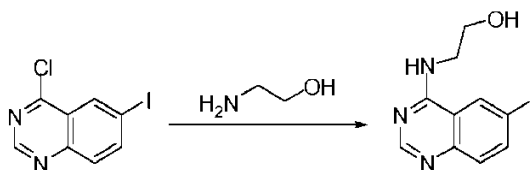


Etapa 1: Una solución de ácido 5-amino-2-cloroisonicotínico (1,3 g, 7,6 mmol), formimidamida (0,66 g, 15,1 mmol, 2,0 equiv.) en AcOH, se calentó a 120 °C durante 4 horas y después se eliminó el disolvente, se añadió agua y se ajustó el pH a 8 con NaHCO₃, se filtró para dar 6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,1 g, rendimiento 81,5 %). ESI-MS (M+H⁺): 182,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 12,77 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Etapa 2: Una solución de SOCl₂ (20 mL), 6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,81 g, 10 mmol), y DMF (cantidad catalítica) se calentó a reflujo durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H⁺): 200,0.

Etapa 3: El producto anterior (2 g, 10 mmol) se disolvió en amoníaco (20 mL), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtró para dar 6-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,56 g, 87 %). ESI-MS (M+H⁺): 181,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8,93 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 2H).

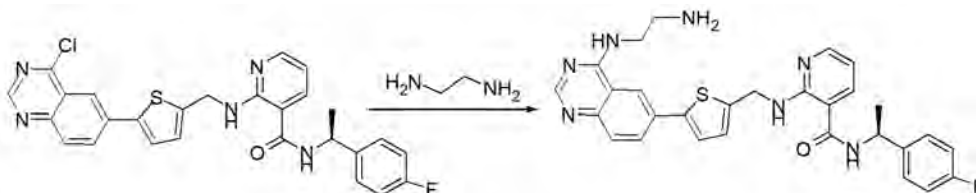
Síntesis de 2-(6-yodoquinazolin-4-ilamino)etanol, el intermedio para el Ejemplo 2.14:



A una solución de 4-cloro-6-yodoquinazolina (500 mg 1,72 mmol) en isopropanol (15 mL), se añadió 2-aminoetanol (213 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, los precipitados procedentes de la mezcla de reacción se recogieron y se lavaron con éter de petróleo para dar el producto deseado (326 mg, 60 %). ESI-MS (M+H⁺): 316,0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,35 (br, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 3,66 (s, 4H).

Síntesis de (S)-2-(((5-(4-cloroquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida, el intermedio para el Ejemplo 2.15, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.4. ESI-MS (M+H⁺): 517,0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 6,27 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29-8,31(m, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 3H), 7,02-7,06(m, 3H), 6,61 (dd, 1H), 5,24 (q, 1H), 4,9 (dd, 2H), 1,58 (d, 3H).

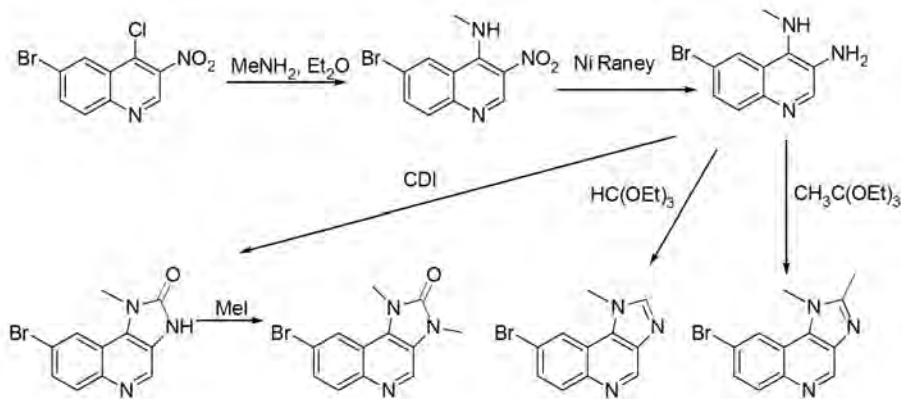
Ejemplo 2.15: (S)-2-(((5-(4-(2-aminoetilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida:



A un matraz cargado con 10 mL de etano-1,2-diamina, se añadió (S)-2-(((5-(4-cloroquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el exceso de etano-1,2-diamina y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (20 mg, 48 %). ESI-MS (M+H⁺): 542,0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,48 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 5,18 (q, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,93(t, 1H), 3,29 (t, 1H), 1,53 (d, 3H).

Los Ejemplos 2.16 – 2.39 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2.4.

Síntesis de intermedios para los Ejemplos 2.16 – 2.19:



Síntesis de 6-bromo-N-metil-3-nitroquinolin-4-amina: A una solución de 6-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina (4,5 g, 15,65 mmol, preparada según el procedimiento descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(3), 1027-1030; 2008) en Et₂O (20 mL), se añadió metanamina (0,58 g, 18,8 mmol, 1,2 equiv.) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, hasta que la TLC demostró que el material de partida había desaparecido. La solución se concentró a vacío y se purificó por columna de gel de sílice para dar el producto deseado (4,1 g, 93 %). ESI-MS (M+H⁺): 282,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,35 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 9,85 (br, 1H), 3,64 (d, 3H).

Síntesis de 6-bromo-N⁴-metilquinolin-3,4-diamina: Una mezcla de 6-bromo-N-metil-3-nitroquinolin-4-amina (2 g, 7,1 mmol) y Ni Raney (0,2 g) en MeOH-THF (1:1, 50 mL) se agitó bajo 1,1 bares de H₂ durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se separó por filtración el catalizador y se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE-EA 3:1) para dar el producto deseado como un sólido verdoso (1,78 g, 100 %). ESI-MS: 252,0 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,47 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 3,82 (br, 1H), 3,66 (br, 1H), 2,98 (d, 3H).

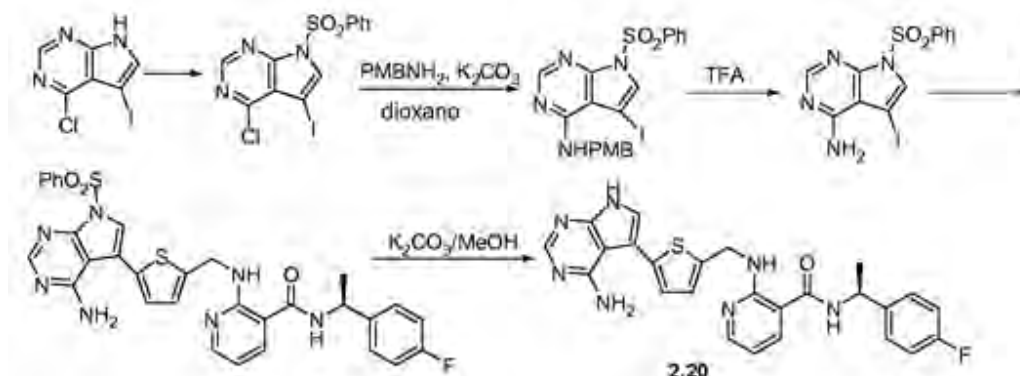
Síntesis de 8-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona: A una solución de 6-bromo-N⁴-metilquinolin-3,4-diamina (1,78 g, 7,06 mmol) en THF, se añadió CDI (2,28 g 14,12 mmol) a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por columna de gel de sílice para dar el producto deseado (0,78 g, 39 %). ESI-MS (M+H⁺): 278,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,77 (d, 3H), 7,73 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

Síntesis de 8-bromo-1,3-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona: A una solución de 8-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona (400 mg, 1,4 mmol), se añadieron Cs₂CO₃ (420 mg, 2,2 mmol) y CH₃I (410 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y se filtró. Los filtrados se concentraron y se purificaron por columna de gel de sílice para dar el producto (330 mg, 78 %). ESI-MS (M+H⁺): 292,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,73 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

Síntesis de 8-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina: A una solución de 6-bromo-N⁴-metilquinolin-3,4-diamina (1,35 g, 5,35 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió trietoximetano (1,6 g, 10,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró y se purificó por columna de gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido marrón (510 mg, 36 %). ESI-MS (M+H⁺): 262, 264; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,33 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 4,30 (s, 3H).

La 8-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina se preparó similarmente a partir de trietoxietano: ESI-MS (M+H⁺): 276,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,23 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

Síntesis de intermedios para el Ejemplo 2,20:



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina: A una suspensión de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ref. Young, et al. JMC (2008), 51(13), 3934-3945) (2,5 g, 0,0089 mol), y N,N-diisopropiletilamina (3 mL, 0,02 mol), 4-dimetilaminopiridina (0,01 g, 0,00009 mol) en cloruro de metileno (50 mL, 0,8 mol), se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,4 mL, 0,011 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se convirtió en una solución límpida. La LC-MS demostró que la reacción se había completado. Se trató con DCM y agua. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó después en una columna corta de gel de sílice con DCM para dar el producto deseado como un sólido blanco (3,0 g, 80 %). ES+/420,00.

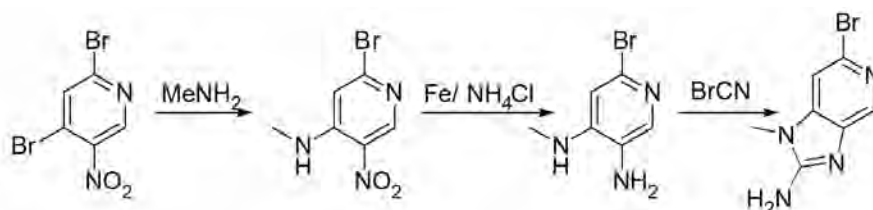
Etapa 2: Síntesis de 5-yodo-N-(4-metoxibencil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina: Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (420 mg, 1 mmol), K₂CO₃ (280 mg, 2 mmol, 2 equiv.), y p-metoxibencilamina (280 mg, 2 mmol) en dioxano (200 mL), se calentó a 90 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó en columna de gel de sílice para dar el producto deseado (440 mg, 50 %). ESI-MS (M+H⁺): 521.

Etapa 3: Síntesis de 5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina: Una solución de 5-yodo-N-(4-metoxibencil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (520 mg, 1 mmol) en ácido trifluoroacético (10 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y el residuo se neutralizó con NaHCO₃ y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (344 mg, 86 %). ESI-MS (M+H⁺): 401; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,22 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,69-7,65 (t, 2H), 7,0 (s, 2H).

Etapa 4: Síntesis de (S)-2-(((5-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida: Una mezcla de (S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida (400 mg, 0,83 mmol), 5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (332 mg, 0,83 mmol), K₂CO₃ 2 M (230 mg, 1,66 mmol) y complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (34 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL), se calentó a 90 °C durante 3 horas bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA = 1/2) para dar el producto deseado (84 mg, 16 %). ESI-MS (M+H⁺): 628,1.

Ejemplo 2.20: (S)-2-(((5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida: Una mezcla de (S)-2-(((5-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida (144 mg, 0,23 mmol) y K₂CO₃ (127 mg, 0,92 mmol) en MeOH (20 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (40 mg, 35,6 %). ESI-MS (M+H⁺): 488,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,19-8,17 (dd, 2H), 8,13 (br, 1H), 7,89-7,75 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,79 (q, 2H), 1,52 (d, 3H).

Síntesis de intermedios para el Ejemplo 2.23:

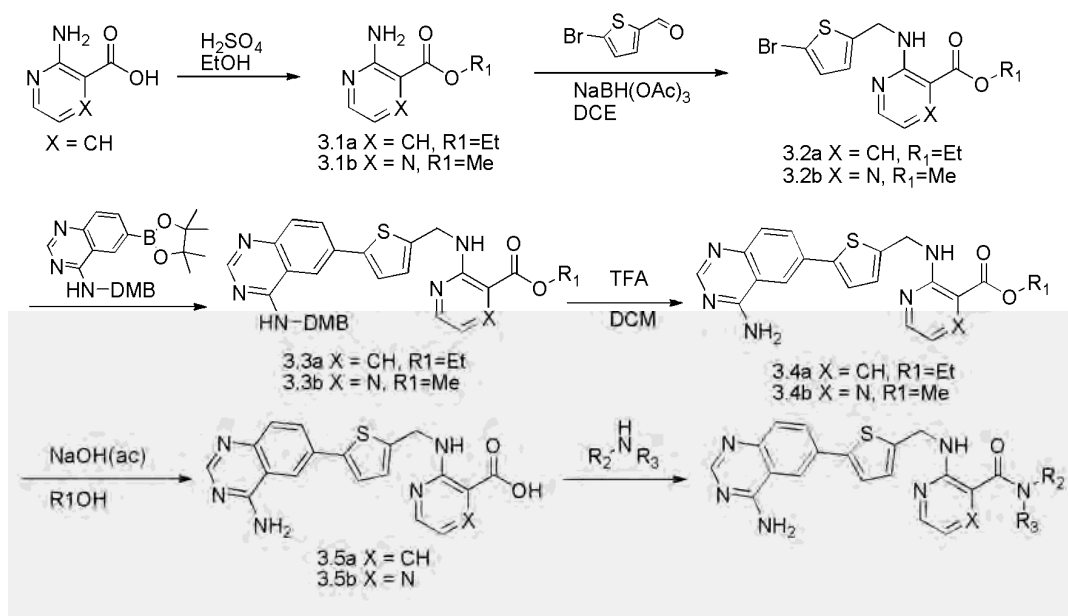


Etapa 1: Una mezcla de 2,4-dibromo-5-nitropiridina (700 mg, 2,5 mmol), MeNH₂ (155 mg, 5 mmol), y K₂CO₃ (690 mg, 5 mmol) en DCM/H₂O, se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Los disolventes se evaporaron para dar el producto, 2-bromo-N-metil-5-nitropiridin-4-amina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H⁺):232,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,97(s, 1H), 6,93(s, 1H), 3,06 (s, 3H).

- 5 Etapa 2: Una mezcla de 2-bromo-N-metil-5-nitropiridin-4-amina (519 mg, 2,2 mmol), hierro (440 mg, 7,9 mmol), y NH₄Cl (1,2 g, 22 mmol) en THF/H₂O se calentó a reflujo durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción, y se eliminó el THF a vacío para dar el producto, 6-bromo-N⁴-metilpiridin-3,4-diamina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H⁺):202,1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,18 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,66 (s, 3H).

- 10 Etapa 3: Una mezcla de 6-bromo-N⁴-metilpiridin-3,4-diamina (390 mg, 1,94 mmol), H₂O, y CNBr (1 g, 9,7 mmol) en THF se agitó a reflujo durante 16 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto deseado, 6-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-amina. ESI-MS (M+H⁺):227,0

Ejemplo 3



- 15 Síntesis de 2-aminonicotinato de etilo: Una mezcla de ácido 2-aminonicotínico (5,01 g, 0,0363 mol), etanol (50 mL, 0,8 mol) y ácido sulfúrico (6,0 mL, 0,11 mol) se mantuvo a reflujo durante la noche. Se añadió agua para diluir la solución de reacción y después se neutralizó con carbonato de sodio acuoso. La solución se extrajo después con 3 x 100 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Se recogieron 5,05 g de un sólido blanco (84 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,21 (dd, J=4,8;1,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=8,1;1,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=7,9;4,9 Hz, 1H), 6,47 (br s, 2H), 4,34 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H).
- 20

- Síntesis de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)nicotinato de etilo: Se disolvieron 2-aminonicotinato de etilo (5,00 g, 30,1 mmol) y 5-bromo-tiofeno-2-carbaldehído (5,37 mL, 45,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (12,8 g, 60,2 mmol) como un polvo finamente molido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Al término, la reacción se sofocó añadiendo ácido clorhídrico y agitando vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua, y después salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía rápida usando un gradiente de acetato de etilo 10-30 %:hexano. Se recogieron 6,68 g de un aceite amarillo (65 %). ES (+) MS m/e = 341,0 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,32 (dd, J=4,9;1,9 Hz, 2H), 8,14 (dd, J=7,7;1,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J=3,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, J=7,8;4,8 Hz, 1H), 4,81 (dd, J=5,7;0,9 Hz, 2H), 4,32 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J=7,0 Hz, 3H).
- 25
- 30

Síntesis de 2-(((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinato de etilo: Se agitaron 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)nicotinato de etilo, 3.2a (4,078 g, 0,01195 mol), (2,4-dimetoxibencil)-[6-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il]-quinazolin-4-il]-amina (6,057 g, 0,01438 mol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (400 mg, 0,0005 mol), en 1,4-dioxano (70 mL, 0,9 mol) y 25,6 mL de carbonato de sodio saturado en agua. Se calentó la reacción a 90 °C durante 1 hora, se consideró completa por HPLC-MS y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite, y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía rápida (gradiente de EtOAc 70-100 %:hexano, 220 g de sílice). ES (+) MS m/e = 556,3 (M+1).

Síntesis de ácido 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotínico: Se añadió acetonitrilo (30 mL, 500 mmol) a un matraz que contiene 2-(((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinato de etilo, 3.3a (5,614 g, 10,10 mmol). Se añadió ácido trifluoroacético (44,4 mL, 576 mmol) y se agitó la reacción a 60 °C durante 6 horas. Se sofocó la reacción con carbonato de sodio acuoso saturado, y se sometió a reparto entre 200 mL de EtOAc y 200 mL de agua. Se separó la fase orgánica y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y después salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se recogieron 3,93 g (96 %) de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-nicotinato de etilo como un sólido crudo. ES (+) MS m/e = 406,2 (M+1).

Se agitó 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinato de etilo (1,516 g, 3,739 mmol) en etanol (24,5 mL, 4,20E2 mmol). Se añadió hidróxido de sodio 1,0 M en agua (11,2 mL, 11,2 mmol) y se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se neutralizó la reacción con HCl 1 N (~11,2 mL), y se redujo en volumen por evaporación rotatoria. La suspensión resultante se filtró, y se aisló un sólido pardo amarillento (1,33 g, 94 %) y se secó durante la noche. ES (+) MS m/e = 378,2 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 2,27, 4,91 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,08, 7,74 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,08, 8,88 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 6,04 Hz, 2H).

Síntesis de 3-aminopirazin-2-carboxilato de metilo: Se agitaron 3-aminopirazin-2-carboxilato de metilo (3,690 g, 24,10 mmol), 5-bromo-tiofeno-2-carbaldehído (13,302 g, 69,627 mmol) en 1,2-dicloroetano (87,2 mL). Se añadió ácido acético (2,60 mL, 45,7 mmol) y se agitó previamente durante 15 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (14,53 g, 68,56 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Todavía estaba presente algo de aldehído según la HPLC-MS, y se añadió 1 equiv. de triacetoxiborohidruro de sodio y la reacción se agitó durante 24 horas. La reacción se sofocó con 30 mL de HCl 1 M, se agitó vigorosamente durante 30 minutos, y se neutralizó con bicarbonato de sodio. La reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y después salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se purificó la mezcla por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-25 %:hexano). Se recogieron 1,612 g de 3-aminopirazin-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco. ES (+) MS m/e = 328,0 (M+1).

Síntesis de 3-(((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo, 3.3b: Se agitaron 3-aminopirazin-2-carboxilato de metilo, 3.2b (1,612 g, 4,912 mmol), (2,4-dimetoxi-bencil)-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-amina (2,681 g, 6,363 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (320 mg, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (48,9 mL, 626 mmol). Se añadió carbonato de sodio saturado en agua (7,84 mL, 14,7 mmol) y se calentó a 100 °C. Se hizo seguimiento de la reacción por HPLC-MS y se consideró completa después de 1,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se evaporó. La reacción se purificó por cromatografía rápida (MeOH 0-5 %:DCM). Se recogieron 2,002 g de un sólido amorfo marrón. ES (+) MS m/e = 543,3 (M+1).

Síntesis de 3-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo, 3.4b: Se añadió ácido trifluoroacético (10,00 mL, 129,8 mmol) a un matraz que contenía 3.3b (1,89 g, 3,49 mmol) y se agitó a 60 °C durante 40 minutos. La reacción se consideró completa por LCMS y se sofocó con carbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se sometió a reparto entre 100 mL de EtOAc y 100 mL de agua, y la fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y después salmuera. Se desprendió un sólido de la solución y se aisló por filtración de ambas fases. La fase orgánica restante se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Los productos fueron idénticos por LCMS y se reunieron para dar 1,28 g de un sólido (94 %). ES (+) MS m/e = 393,2 (M+1).

Síntesis de ácido 3-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxílico, 3.5b: Se añadió hidróxido de sodio 1,0 M en agua (7,25 mL, 7,25 mmol) al compuesto 3.4b (949 mg, 2,42 mmol) en metanol (16,8 mL, 415 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 2 horas y después a 60 °C durante una hora. Se neutralizó con HCl 1 N (~7,25 mL). El metanol se eliminó por evaporación rotatoria y la suspensión resultante se filtró. Se aisló un sólido marrón y se colocó en alto vacío durante la noche. Se recogieron 801 mg de un material crudo. ES (+) MS m/e = 379,2 (M+1).

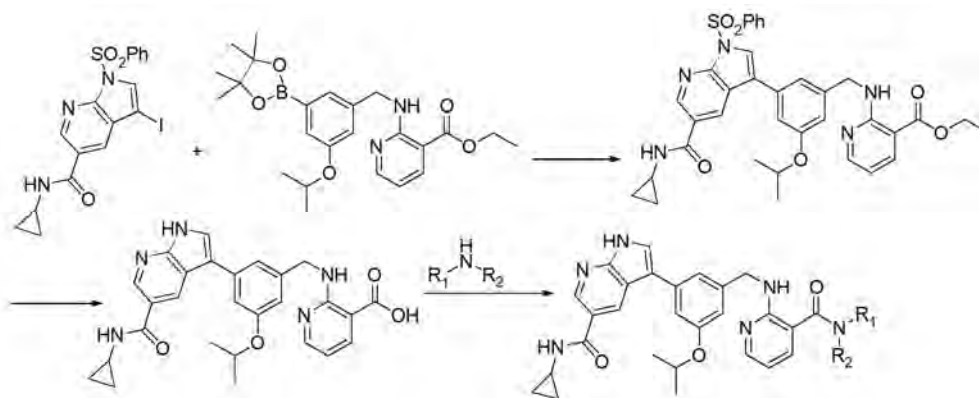
Procedimiento general para quimioteca: Se disolvieron ácido 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotínico, 3.5a (80,0 mg, 0,175 mmol) y HATU (88,6 mg, 0,236 mmol) en DMF (2,0 mL). La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente antes de que se añadieran N,N-diisopropiletilamina (92,3 µL, 0,530 mmol) y amina (0,318 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente y se monitorizó por HPLC-MS. Al término, se

añadieron 4 mL de DCM, 2 mL de agua, y 2 mL de salmuera y se agitó bien. Se recogió la fase orgánica mientras que la fase acuosa se volvió a extraer dos veces con 1 mL de DCM. Los extractos orgánicos se reunieron y se evaporaron. La purificación por HPLC preparativa seguido por liofilización, produjo el producto como una sal de TFA. Se determinó la estequiometría de TFA por ^{19}F -NMR cuando fue posible. En algunos casos, en cambio, el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice y se aisló como el precursor.

Ejemplo 3.6: 2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil}amino)-N-(2,5-difluorobencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA): El Ejemplo 3.6 se sintetizó a partir de 3.5a usando el procedimiento de quimioteca anterior. ES (+) MS m/e = 503,2 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 9,11 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,65-8,75 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, J=12,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27-7,11 (m, 5H), 6,69 (dd, J=3,0;3,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,46 (d, J=6,0 Hz, 2H).

Los Ejemplos 3.7-3.87 se sintetizaron de una manera análoga al Ejemplo 3.6.

Ejemplo 4



Síntesis de 2-(3-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)nicotinato de etilo: Se disolvieron 2-aminonicotinato de etilo (0,498 g, 3,00 mmol), ácido 3-formil-5-isopropoxifenilborónico (0,625 g, 3,00 mmol), y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (44 mg, 0,23 mmol) en etanol (10,0 mL) y se calentaron a 100 °C durante la noche. Se evaporó la reacción y se redisolvió en 1,2-dicloroetano (12,0 mL). Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio finamente molido (2,03 g, 9,58 mmol), y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó por agitación vigorosa con bicarbonato de sodio acuoso (20 mL). Se añadió acetato de etilo (125 mL) y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El ácido borónico crudo se aisló como un aceite marrón (1,18 g). El ácido borónico crudo (1,18 g, 3,29 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (8,0 mL) y se agitó con pinacol (0,578 g, 4,89 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por TLC, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-25 %:hexano, sílice). Se recogió un aceite (537,7 mg, 41 % en dos etapas).

Síntesis de 2-(3-(5-(ciclopropilcarbamoil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)nicotinato de etilo: Se agitaron N-ciclopropil-3-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (preparación véase referencia: WO2008005457) (351,9 mg, 0,7531 mmol), 2-(3-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)nicotinato de etilo (365,1 mg, 0,8291 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (53,8 mg, 0,0659 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 mL, 64,6 mmol). Se añadió bicarbonato de sodio acuoso 1,04 M (2,17 mL, 2,25 mmol) y se sometió a microondas a 100 grados Celsius durante 7,5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre 200 mL de acetato de etilo y se lavó dos veces con 150 mL de bicarbonato de sodio acuoso y después con 150 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se evaporó, se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 15-50 %:hexano, sílice), y se secó por alto vacío. Se recogieron 327,0 mg de una espuma anaranjada clara (66 %).

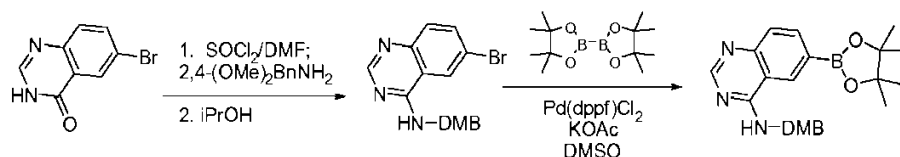
Síntesis de cloruro de 2-(3-(5-(ciclopropilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)nicotinoilo: Se disolvió 2-(3-(5-(ciclopropilcarbamoil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)nicotinato de etilo (327,0 mg, 0,5002 mmol) en etanol (9,4 mL) y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1,00 M (2,35 mL, 2,35 mmol). La reacción se calentó a 100 °C y se monitorizó por LCMS. La reacción era completa después de 1,5 horas, pero se calentó durante un total de 2,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se concentró, y se diluyó con agua (10 mL). Se acidificó la reacción con 2,35 mL de ácido clorhídrico 1 N y se desprendió un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante la noche, se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo alto vacío. Se recogieron 222 mg del ácido carboxílico como

un sólido amarillo (91 %). El sólido se pasó a la siguiente etapa por agitación en DCM (9,1 mL), añadiendo cloruro de tionilo (334 μ L), seguido por trietilamina (500 μ L) y agitación a temperatura ambiente. La reacción se realizó instantáneamente, y se evaporó la reacción a sequedad y el cloruro de ácido fue transportado como crudo.

Ejemplo 4.1.1: Síntesis de N-ciclopropil-3-(3-((3,4-difluorofenilcarbamoil)piridin-2-ilamino)metil)-5-isopropoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida: Una solución de cloruro de 2-(3-(5-(ciclopropilcarbamoil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)nicotinoilo (23,0 mg, 0,0456 mmol) en cloruro de metileno (2,00 mL) se añadió a un vial que contenía 3,4-difluoroanilina (34,4 mg, 0,266 mmol) y se agitó durante la noche. La reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en 1 mL de DMSO, y se filtró a través de un filtro grueso. La solución de DMSO se purificó por HPLC preparativa Gilson y las fracciones se liofilizaron. Se recogió un polvo amarillo (8,1 mg, 30 %). ES (+) MS m/e = 593,3 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,13 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 8,44 (br. s., 1H), 8,26 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 1,51, 7,55 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 1,70, 7,65, 13,31 Hz, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06 - 7,11 (m, 1H), 6,80 - 6,87 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,61 - 4,75 (m, 3H), 2,80 - 2,93 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,66 - 0,76 (m, 2H), 0,53 - 0,62 (m, 2H).

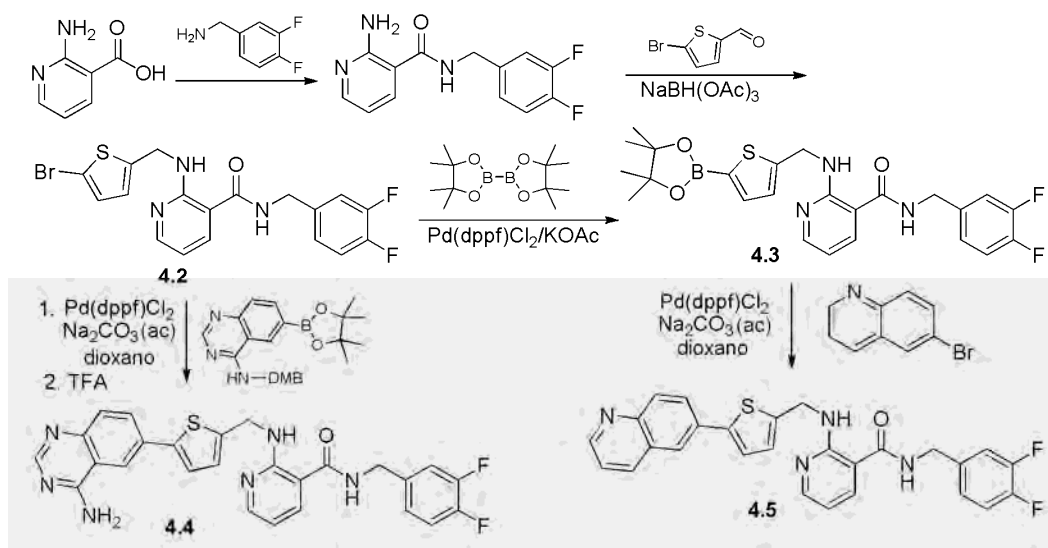
Los Ejemplos 4.1.2-4.1.18 se sintetizaron por métodos análogos al Ejemplo 4.1.1.

Síntesis de 6-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)quinazolin-4-amina:



Se reunieron 6-bromoquinazolin-4-ona (0,800 g, 3,56 mmol), cloruro de tionilo (10,0 mL, 137 mmol), y N,N-dimetilformamida (0,100 mL, 1,29 mmol) y se mantuvieron a reflujo durante 2 horas, después se evaporaron a sequedad. Se añadió alcohol isopropílico (10,0 mL, 131 mmol) y [B] 2,4-dimetoxi-bencilamina (0,655 g, 3,92 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas. Se añadieron 150 mL de acetato de etilo, y se lavó con 2x75 mL de bicarbonato de sodio acuoso, y 1x75 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-5 %:diclorometano). Se recogieron 1,02 g de un polvo amarillo (77 %). ES (+) MS m/e = 374,1 (M+1).

Síntesis de N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina: Se sometieron a alto vacío 6-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)quinazolin-4-amina (452,0 mg, 1,208 mmol), bis(pinacolato)diboro (338 mg, 1,33 mmol), acetato de potasio (440. mg, 4,48 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (49,9 mg, 0,0611 mmol) durante 15 minutos, se enjuagó con descarga de nitrógeno y se añadió sulfóxido de dimetilo (5,5 mL, 78 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 30-100 %:hexano, sílice). Se recogieron 438 mg de un aceite amarillo (86 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,70 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (dd, J=8,2;1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, J=8,3;2,2 Hz, 1H), 6,24 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J=5,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).



Síntesis de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (4.2): Se disolvió 2-amino-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (5,00 g, 19,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (80,0 mL). Se añadió 5-bromo-tiofen-2-carbaldehído (5,489 g, 28,73 mmol), se agitó previamente durante 60 minutos, y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,04 g, 37,9 mmol) en porciones. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se sofocó la reacción con ácido clorhídrico acuoso 1 M, se agitó vigorosamente y después se neutralizó con carbonato de sodio acuoso. Se añadieron 100 mL de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 20-50 %:hexano, sílice). Después de la cromatografía, la mezcla se purificó adicionalmente por precipitación en cloruro de metileno y hexano para dar 3,09 g de un sólido blanco. Segunda recogida: 0,30 g de un polvo amarillo claro (3,39 g, 41 %). ES (+) MS m/e = 438,1 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,46 (br t, J=5,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=4,7;1,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=7,5;1,8 Hz, 1H), 6,87-6,65 (m, 5H), 6,55 (dd, J=7,5;4,8 Hz, 1H), 4,76 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,52 (d, J=6,3 Hz, 2H).

Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida (4.3): A un vial para microondas se añadieron 2-(((5-bromo-tiofen-2-il)metil)-amino)-N-(3,4-difluorobencil)-nicotinamida (2,19 g, 5,00 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,085 g, 20,02 mmol), acetato de potasio (2,72 g, 27,7 mmol), complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (438,0 mg, 0,5363 mmol) y N,N-dimetilformamida (21,9 mL, 283 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a microondas a 300 vatios, a 70 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción cruda se lavó con H_2O (DI), se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente a vacío. Se usó un gradiente de elución EtOAc (0-50 %) (B) en hexano (A) para purificar el producto crudo. Se recogieron 2,42 g del compuesto relativamente puro 13.1 (75 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR (tiempo de retención): 1,5 min; ES (+) MS m/e 486,3 (M+1).

Ejemplo 4.4: Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida: Se disolvieron 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (4.2) (93,7 mg, 0,214 mmol), 10,3 (111,5 mg, 0,2646 mmol) en 1,4-dioxano (2,00 mL, 25,6 mmol). Se añadió carbonato de sodio acuoso saturado (0,458 mL, 1,28 mmol) seguido por complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (15,8 mg, 0,0193 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reparto entre 30 mL de acetato de etilo y 30 mL de agua, se agitó, y se filtró. La fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 50-100 %:hexano, sílice). El material se purificó adicionalmente por trituración con 10 mL de acetato de etilo. Se recogió un polvo beige (60,4 mg, 43 %). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DMSO}-d_6$): 8,45 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (dd, J=3,4;1,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=6,6;1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=5,8;1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=6,6;1,5 Hz, 2H), 6,87 (t, J=6,9 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=5,7;3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,46 (dd, J=6,2;1,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

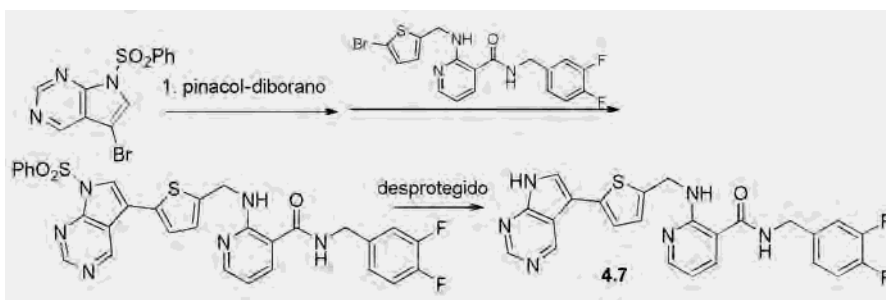
El producto anterior (293,3 mg, 0,4494 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (5,00 mL) y ácido trifluoroacético (2,50 mL, 32,4 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas, se concentró, y se diluyó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, agua y después salmuera, se secaron sobre

sulfato de magnesio, se evaporaron y se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa. Se recogieron 128,95 mg de un polvo amarillo brillante (57 %). ES (+) MS m/e = 503,2 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,88 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 9,18 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,83 (t, J=6,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=12,7;1,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (dd, J=7,6;1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,17-6,99 (m, 4H), 6,70 (dd, J=7,8;4,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J=5,4 Hz, 2H), 4,46 (d, J=5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 4.5: Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(quinolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida: Se reunieron N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida (4.3) (100 mg, 0,206 mmol), 6-bromoquinolina (49,5 mg, 0,238 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (20,2 mg, 0,0247 mmol), 1,4-dioxano (2,00 mL, 25,6 mmol), y carbonato de sodio acuoso 1,88 M (0,329 mL, 0,618 mmol) y se calentaron en un reactor de microondas a 100 °C durante 5 minutos. Se añadió acetato de etilo y se filtró la reacción a través de Celite, se enjuagó con acetato de etilo adicional, y se evaporó. La mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se recogieron 13,75 mg de un polvo amarillo brillante (14 %). ES (+) MS m/e = 487,2 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,27 (t, J=5,8 Hz, 1H), 9,05 (dd, J=4,5;1,5 Hz, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,77 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,26 (t, J=1,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=5,2;1,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,81 (dd, J=8,3;5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,17-7,00 (m, 4H), 6,76 (dd, J=7,7;4,9 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,47 (d, J=5,4 Hz, 2H).

El Ejemplo 4.6 se preparó de una manera similar al Ejemplo 4.5 utilizando 6-yodoquinazolina.

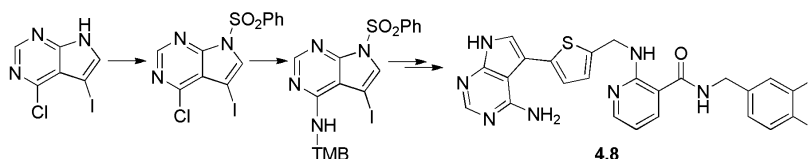
Ejemplo 4.7: 2-(((5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida:



Se agitaron 5-bromo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (98,7 mg, 0,292 mmol), bis(pinacolato)diboro (73,2 mg, 0,288 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (23,5 mg, 0,0288 mmol), y acetato de potasio (86,2 mg, 0,878 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,00 mL, 19,2 mmol) y se calentaron en un reactor de microondas a 150 grados durante 10 minutos. Se añadieron complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (18 mg, 0,023 mmol), carbonato de sodio 1,88 M en agua (0,362 mL, 0,680 mmol) y se calentó en un reactor de microondas a 130 grados durante 10 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-100 %:hexano). Se recogieron 80,0 mg de un aceite marrón (55 %) y se pasó a la siguiente etapa.

El producto anterior (80,0 mg, 0,130 mmol), carbonato de potasio (93,3 mg, 0,675 mmol) y metanol (2,00 mL, 49,4 mmol) se calentaron a 100 °C durante 1 hora. Se añadieron 75 mL de acetato de etilo y se lavaron dos veces con 75 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se recogieron 10,3 mg de un polvo amarillo (17 %). ES (+) MS m/e = 477,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 13,19 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,21 (t, J=6,0 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,26 (dd, J=4,8;1,8 Hz, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 7,40 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,14-6,99 (m, 4H), 6,72 (dd, J=7,5;5,1 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,45 (d, J=5,7 Hz, 2H).

Ejemplo 4.8: 2-(((5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida



Etapas 1: Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina: A una suspensión de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ref. Young, et al. JMC (2008), 51(13), 3934-3945.) (2,5 g, 0,0089 mol), y N,N-diisopropiletilamina

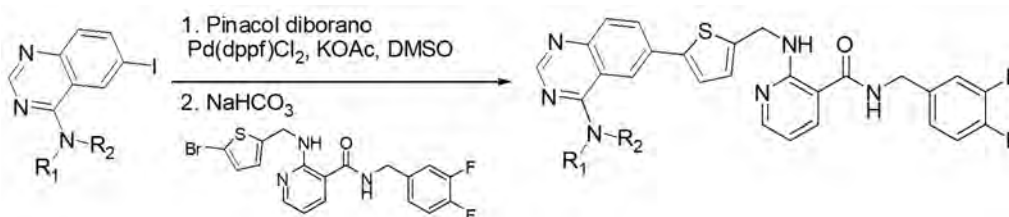
(3 mL, 0,02 mol), 4-dimetilaminopiridina (0,01 g, 0,00009 mol), 4-dimetilaminopiridina en cloruro de metileno (50 mL, 0,8 mol), se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,4 mL, 0,011 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se convirtió en una solución límpida. La LC-MS demostró que la reacción se había completado. Se trató con DCM y agua. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó después en una columna corta de gel de sílice con DCM para dar el producto deseado como un sólido blanco (3,0 g, 80 %). LCMS: TR 1,72 min, ES+/420,00.

Etapa 2: Síntesis de 5-yodo-7-(fenilsulfonil)-N-(2,4,6-trimetoxibencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina: Una suspensión de 4-cloro-5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,5 g, 0,001 mol), hidrocloreto de 2,4,6-trimetoxibencilamina (0,31 g, 0,0013 mol), y carbonato de cesio (0,78 g, 0,0024 mol) en trifluorometilbenceno (100 mL, 1 mol), se calentó a reflujo durante la noche. La LC-MS mostró la reacción completa con únicamente formación del producto deseado (1,81 min, ES+/581,1). Se evaporó el disolvente y los precipitados se recogieron y se lavaron con MeOH, agua y después se secaron para dar el producto deseado como un sólido blancuzco (0,5 g, 70 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,59 Hz, 2H), 7,39 - 7,68 (m, 5H), 6,60 - 6,72 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 79 (d, J = 5,27 Hz, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(7-(fenilsulfonil)-4-(2,4,6-trimetoxibencilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida: Una mezcla de 2-[(5-bromo-tiofen-2-il)metil]-amino-N-(3,4-difluoro-bencil)-nicotinamida (200 mg, 0,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (100 mg, 0,4 mmol), acetato de potasio (170 mg, 1,8 mmol), y complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (37 mg, 0,046 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,34 mL, 30,2 mmol), se desgasificó bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a microondas a 150 vatios, a 90 °C durante 10 minutos y la LC-MS no mostró más materiales de partida. A la mezcla de reacción anterior se añadieron entonces 5-yodo-7-(fenilsulfonil)-N-(2,4,6-trimetoxibencil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,4 mmol) y bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,7 mL, 0,8 mmol) y se sometió a microondas a 150 vatios, a 90 °C durante 10 minutos y la LC-MS demostró la formación del producto deseado (1,66 min, ES+/812,3). Se trató con agua y DCM, se secó sobre MgSO_4 . Se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc 0-60 % en hexano para dar el producto deseado (100 mg, 30 %).

Síntesis de 2-(((5-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (Ejemplo 4.8): Se calentaron a reflujo durante 1 hora, N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(7-(fenilsulfonil)-4-(2,4,6-trimetoxibencilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida (0,1 g, 0,0001 mol) y carbonato de potasio (0,08 g, 0,0006 mol) en metanol (10 mL, 0,2 mol) y la LC-MS demostró únicamente la formación del producto deseado (1,23 min, ES+/672,4). Se evaporó el disolvente. Se trató con EtOAc y agua. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo anterior se disolvió en cloruro de metileno (4 mL, 0,06 mol) y se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 0,01 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LC-MS mostró la reacción completa (0,955 min, ES+/492,20). Se evaporaron los disolventes. Se purificaron por HPLC Gilson con 10-60 % de B para dar el producto deseado como una sal doble de TFA (10 mg, 20 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,16 (dd, J = 1,66, 5,74 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (dt, J = 0,91, 3,51 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,58 Hz, 1H), 6,88 - 6,99 (m, 3H), 6,79 - 6,86 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,55 (s, 2H). MH+: 492,20.

Ejemplo 4.9: Síntesis de 2-(((5-(4-(azetidin-1-il)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida:



Se reunieron en un vial 4-(azetidin-1-il)-6-yodoquinazolina (preparada a partir de 4-cloro-6-yodoquinazolina y azetidina siguiendo el mismo procedimiento que para 2-(6-yodoquinazolin-4-ilamino)etanol en la síntesis del Ejemplo 2.14.) (299,7 mg, 0,9633 mmol), bis(pinacolato)diboro (270,2 mg, 1,064 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (39,3 mg, 0,0481 mmol), acetato de potasio (285,9 mg, 2,913 mmol), se extrajo el aire durante 15 minutos, y se enjuagó con descarga de nitrógeno gas. Se añadió sulfóxido de dimetilo (4,38 mL, 0,0616 mol) y se calentó a 90 °C durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitorizó por la desaparición de 4-(azetidin-1-il)-6-yodoquinazolina por HPLC-MS y TLC. Al término, se añadieron 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (107,1 mg, 0,2444 mmol) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (0,708 mL, 0,733 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 1 hora, y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó entonces dos veces con bicarbonato de sodio acuoso y después con salmuera. Finalmente, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-10 %:diclorometano, sílice). Se recogieron 121,3 mg de

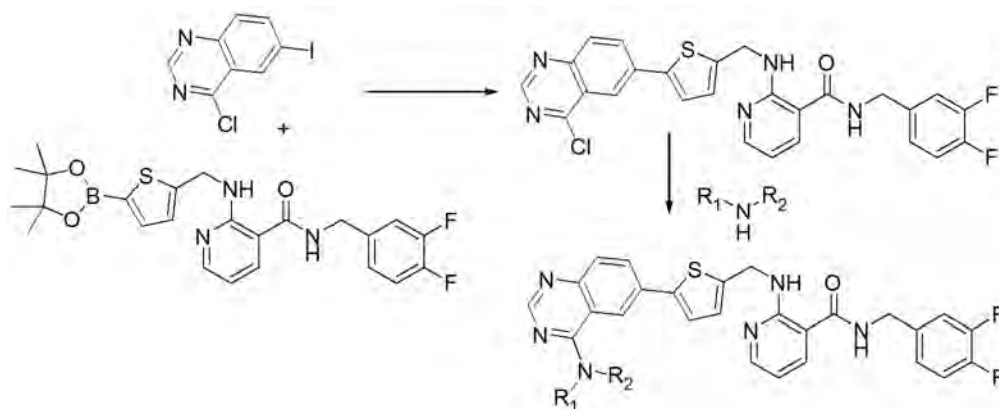
polvo marrón (91 %). ES (+) MS m/e = 543,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,55 (s, 2H), 8,31 (dd, J=4,9;1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=8,9;1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=7,8;1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 6,72 (tt, J=8,9;2,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J=7,5;4,8 Hz, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,89 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,61 (t, J=7,6 Hz, 4H), 4,57 (d, J=6,0 Hz, 2H), 2,55 (quintete, J=7,7 Hz, 2H).

5 Ejemplo 4.10: Síntesis de 2-(((5-(4-(ciclopropilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida: Se sometieron a alto vacío durante 15 minutos N-ciclopropil-6-yodoquinazolin-4-amina (preparada a partir de 4-cloro-6-yodoquinazolina y ciclopropilamina siguiendo el mismo procedimiento que para 2-(6-yodoquinazolin-4-ilamino)etanol en la síntesis del Ejemplo 2,14.) (252,1 mg, 0,8103 mmol), bis(pinacolato)diboro (258,0 mg, 1,016 mmol), acetato de potasio (316,3 mg, 3,223 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (36,0 mg, 0,0441 mmol) y se enjuagaron con descarga de nitrógeno. Se añadió sulfóxido de dimetilo (4,0 mL, 56 mmol) y se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con 60 mL de acetato de etilo, se filtró a través de Celite, y se lavó con 60 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron dos veces con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Se recogieron 0,38 g de un material heterogéneo crudo.

15 El material crudo (252,2 mg, 0,8103 mmol) se reunió con 2-(((5-(bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (107,1 mg, 0,2444 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (10,2 mg, 0,0125 mmol) en un vial de escintilación y se secó bajo alto vacío. Se añadieron 1,4-dioxano (2,00 mL) y carbonato de sodio acuoso saturado (0,52 mL, 1,5 mmol) antes de calentar a 110 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El extracto orgánico se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso y una vez con salmuera. Después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-10 %:diclorometano, sílice). El producto no era puro y se purificó nuevamente por cromatografía rápida (acetato de etilo 50-100 %:hexano, sílice). Se recogieron 40,3 mg de un sólido amarillo amorfo (30 %). ES (+) MS m/e = 543,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,69 (s, 1H), 8,43 (t, J=5,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=5,1;1,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=8,7;1,5 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,67 (dd, J=7,6; 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,69 (tt, J=9,0;2,3 Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,53 (dd, J=7,9;5,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,54 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,06 (br s, 1H), 1,01-0,93 (m, 2H), 0,78-0,71 (m, 2H).

30 Ejemplo 4.11: N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-morfolinoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida: Se preparó el Ejemplo 4.11 de una manera similar a los Ejemplos 4.9 y 4.10 a partir de N-ciclopropil-6-yodoquinazolin-4-amina (preparada a partir de 4-cloro-6-yodoquinazolina y morfolina siguiendo el mismo procedimiento que para 2-(6-yodoquinazolin-4-ilamino)etanol en la síntesis del Ejemplo 2.14.). ES (+) MS m/e 573,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,14 - 8,32 (m, 3H), 8,09 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,94 - 7,19 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,84 (br s., 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,23 (br s., 4H), 3,78 (br s., 4H).

35 Ejemplo 4.12: N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(isopropilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida



40 Síntesis de 2-(((5-(4-cloroquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida: Se añadieron a un vial N-(3,4-difluoro-bencil)-2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il]metil]-amino)-nicotinamida (50,0 mg, 0,000103 mol), 4-cloro-6-yodo-quinazolina (36 mg, 0,00012 mol), complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (10,1 mg, 0,000124 mol), y N,N-dimetilformamida (0,6 mL, 0,007 mol). La mezcla de reacción se disolvió bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió carbonato de potasio (43 mg,

0,00031 mol) y bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (300,0 µL, 0,0003600 mol). La reacción se sometió a microondas a 300 vatios, a 60 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción cruda se lavó (salmuera), se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío. Se utilizó un gradiente de elución EtOAc (0->50 %) (B) en hexano (A) para purificar el producto crudo. Se recogieron 27,3 mg del producto deseado (50 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR (tiempo de retención): 1,5 min; ES (+) MS m/e 522,2 (M+1).

Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(isopropilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida: Se añadieron a un vial 2-[[5-(4-cloro-quinazolin-6-il)-tiofen-2-ilmetil]-amino]-N-(3,4-difluoro-bencil)-nicotinamida (36,00 mg, 0,06897 mmol), 2-propanamina (41 µL, 0,48 mmol), cloruro de metileno (0,159 mL, 2,47 mmol) y trietilamina (0,0192 mL, 0,138 mmol). La reacción se sometió a microondas a 300 vatios, a 110 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con H₂O (DI), se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación se realizó por HPLC para obtener el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 17,8 mg de un polvo sólido amarillo (47 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,2 min; ES (+) MS m/e 545,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 9,19 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,78 - 8,92 (m, 2H), 8,66 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,25 (dt, J = 1,94, 6,70 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,99 - 7,11 (m, 3H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,73 (dq, J = 6,72, 13,83 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,80 Hz, 6H).

El Ejemplo 4.13 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de 1-propanamina.

El ejemplo 4.14 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de hidrocloruro de metoxilamina.

El ejemplo 4.15 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de dimetilamina.

El ejemplo 4.16 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de etilamina.

El ejemplo 4.17 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de dietilamina.

El ejemplo 4.18 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de n-pentilamina.

El ejemplo 4.19 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de pirrolidina.

El ejemplo 4.20 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de 1-pirrolidinetanamina.

El ejemplo 4.21 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de N-metil-ciclohexanamina.

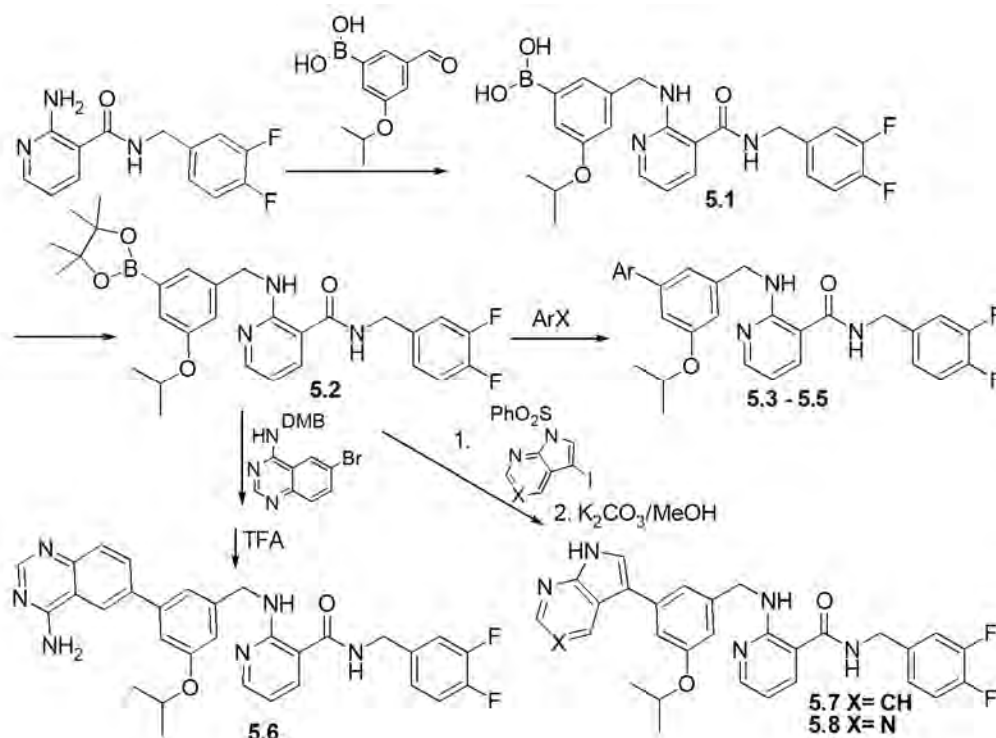
El ejemplo 4.22 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de 2,2,2-trifluoro-etilamina.

El ejemplo 4.23 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de terc-butilamina.

El ejemplo 4.24 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 4.12 a partir de metilamina.

Los Ejemplos 4.25-32 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 4.12.

Ejemplo 5



Síntesis de ácido 3-((3-(3,4-difluorobencilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)-5-isopropoxifenilborónico (5.1): El compuesto 5.1 se sintetizó de una manera concordante con el compuesto 3.3. La mezcla de reacción se sofocó con HCl 1 N (acuoso) y se agitó vigorosamente. Se neutralizó con Na₂CO₃ (acuoso) y se diluyó con H₂O. La capa orgánica se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución de NaHCO₃ (acuoso)/ salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a vacío para dar el producto relativamente puro. El material crudo se llevó adelante sin purificación adicional. LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,2 min; ES (+) MS m/e 456,2 (M+1).

Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)nicotinamida (5.2): Se disolvieron ácido 3-((3-(3,4-difluorobencilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)-5-isopropoxifenilborónico (5.1, 1,73 g, 3,80 mmol), 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (1140 mg, 9,65 mmol) en tetrahydrofurano (6,6 mL, 82 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se usó un gradiente de elución de EtOAc (0-60 %) (B) en hexano (A) para purificar el producto crudo. El producto final se purificó por precipitación en éter de dietilo. Se recogieron 1,35 g de un sólido blanco (66 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,6 min; ES (+) MS m/e 538,4 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,68 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,94 - 7,15 (m, 5H), 6,63 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,49 - 4,63 (m, 3H), 4,45 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 1,27 (s, 11H), 1,21 (d, 6H).

El Ejemplo 5.3 se sintetizó de una manera concordante con el Ejemplo 4.5. La purificación se realizó por HPLC para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 38,7 mg de un polvo sólido amarillo (77 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,2 min.

El Ejemplo 5.4 se sintetizó de una manera concordante con el Ejemplo 4.5. y el Ejemplo 5.4. La purificación se realizó por HPLC para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 21,4 mg de un polvo sólido blancuzco (42 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,2 min.

El Ejemplo 5.5 se sintetizó de una manera concordante con el Ejemplo 4.5. La purificación se realizó por HPLC para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 35,3 mg de un polvo sólido blancuzco (64 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,2 min.

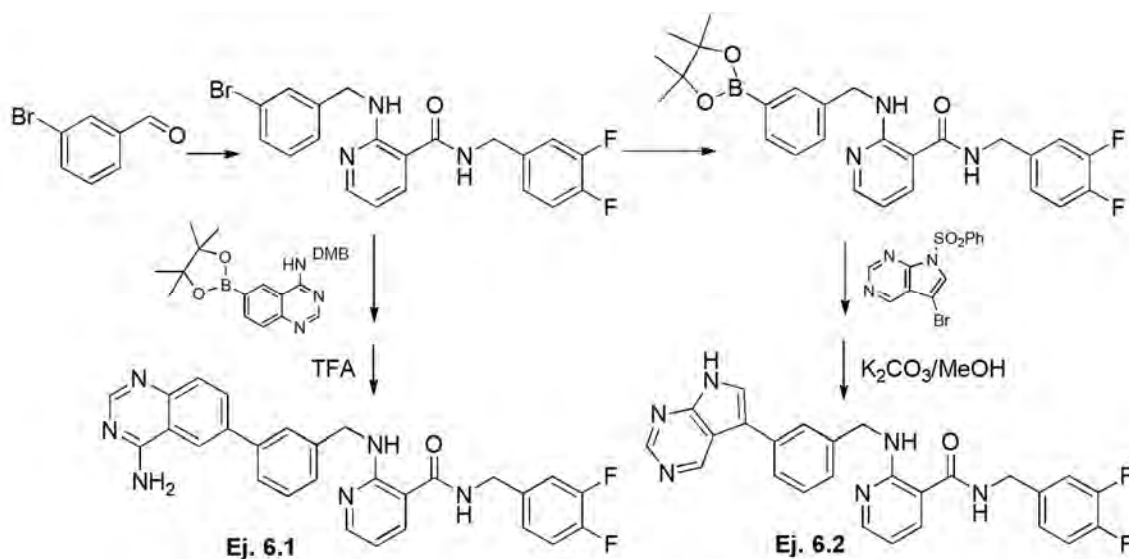
Ejemplo 5.6: La N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)-5-isopropoxibencilamino)-nicotinamida se sintetizó de una manera concordante con el Ejemplo 4.5. ES (+) MS m/e 705,2 (M+1). El crudo se desprotegió con TFA de una manera concordante con el Ejemplo 4.4. La purificación se realizó por HPLC para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 30,1 mg de un polvo sólido blancuzco (58 % de

rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,2 min.

El Ejemplo 5.7 se sintetizó de una manera concordante con el Ejemplo 4.5, a partir de 3-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridina, seguido con desprotección de fenilsulfonilo con potasio en metanol para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 30,6 mg de un polvo sólido amarillo (62 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,2 min.

El Ejemplo 5.8 se sintetizó de una manera concordante con el Ejemplo 4.5, a partir de 5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina, seguido con desprotección de fenilsulfonilo con potasio en metanol para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 24,5 mg de un polvo sólido amarillo (49 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,1 min.

Ejemplo 6



Ejemplo 6.1: Síntesis de 2-(3-(4-aminoquinazolin-6-yl)bencilamino)-N-(3,4-difluorobenzyl)nicotinamida

Etapas 1: Síntesis de 2-(3-bromobencilamino)-N-(3,4-difluorobenzyl)nicotinamida: Se disolvió 2-amino-N-(3,4-difluorobenzyl)nicotinamida (1,00 g, 3,80 mmol) en 1,2-dicloroetano (19,00 mL, 241,2 mmol). A esto, se añadieron ácido acético (cat), 3-bromobenzaldehído (664 µL, 5,70 mmol), agitado previamente durante 60 minutos, y después triacetoxiborohidruro de sodio (1,61 g, 7,60 mmol). Después de 2 horas no se observó ningún progreso de forma que se añadió ácido acético (216 µL, 3,80 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó con HCl 1 M (acuoso) y se agitó vigorosamente. Se neutralizó con Na₂CO₃ (acuoso) y se diluyó con H₂O. La capa orgánica se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución de NaHCO₃ (acuoso)/salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a vacío. Se usó un gradiente de elución de EtOAc (0->50 %) (B) en hexano (A) para purificar el producto crudo. El producto final se precipitó en solución de DCM/hexano para dar el intermedio deseado. Se recogieron 1,34 g (80 % de rendimiento) de un polvo blanco. LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,3 min; ES (+) MS m/e 432,1 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,71 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,41 (dt, J = 1,75, 7,46 Hz, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 2H), 6,99 - 7,16 (m, 3H), 6,64 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 6,04 Hz, 2H).

Etapas 2: Síntesis de N-(3,4-difluorobenzyl)-2-(3-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-yl)bencilamino)nicotinamida: Se añadieron a un vial 2-(3-bromo-bencilamino)-N-(3,4-difluoro-benzyl)nicotinamida (95,00 mg, 0,2198 mmol), (2,4-dimetoxibenzil)-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-quinazolin-4-yl]-amina (111 mg, 0,264 mmol) y complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (22 mg, 0,026 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo una atmósfera de nitrógeno, después se añadió N,N-dimetilformamida (1,02 mL, 13,2 mmol) y bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,549 mL, 0,659 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a microondas a 300 vatios, a 85 °C durante 10 minutos. Se añadió EtOAc y se filtró a través de Celite. Se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto deseado sin purificación adicional. LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,26 min; ES (+) MS m/e 647,4 (M+1).

La mezcla de reacción anterior cruda se disolvió en ácido trifluoroacético (4 mL, 50 mmol) y se calentó a 40 °C durante 1

h. La mezcla de reacción cruda se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 (acuoso) y se extrajo con EtOAc. El disolvente se eliminó a vacío. La purificación se realizó por HPLC para proporcionar el producto deseado 2-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (Ejemplo 6.1) como una sal de TFA. Se recogieron 86 mg de polvo sólido blanco (78 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,0 min; ES (+) MS m/e 497,3 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (d, J = 17,00 Hz, 2H), 9,18 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,80 - 8,92 (m, 2H), 8,78 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 1H), 6,97 - 7,15 (m, 3H), 6,67 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H).

Ejemplo 6.2: Síntesis de 2-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida: En un matraz de fondo redondo se añadieron 2-(3-bromo-bencilamino)-N-(3,4-difluoro-bencil)-nicotinamida (50 mg, 0,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (32 mg, 0,13 mmol), acetato de potasio (34 mg, 0,35 mmol), complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (14 mg, 0,017 mmol) y sulfóxido de dimetilo (0,8 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se desgaseificó bajo una atmósfera de nitrógeno (x3) y se agitó durante 1,5 horas a 90 °C para dar un producto crudo relativamente limpio sin purificación adicional. LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,5 min; ES (+) MS m/e 480,3 (M+1).

A la mezcla de reacción anterior cruda de N-(3,4-difluoro-bencil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (60,0 mg, 0,125 mmol) en solución, se añadieron 5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (63 mg, 0,19 mmol) y carbonato de sodio 2 M en agua (0,31 mL, 0,62 mmol) y se desgaseificó bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción cruda se filtró y el volumen del disolvente se redujo. La mezcla de reacción cruda se lavó (salmuera), se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación se realizó por HPLC para proporcionar el producto deseado (Ejemplo 6.2) como una sal de TFA. Se recogieron 10,2 mg de un polvo sólido amarillo (17 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,0 min; ES (+) MS m/e 471,2 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,51, 7,55 Hz, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,74 Hz, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 6,74 - 7,00 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,55 (s, 2H).

El Ejemplo 6.3 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de (6-bromo-quinazolin-4-il)-ciclopropil-amina.

El Ejemplo 6.4 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.2 a partir de 2-bromobenzaldehído y 1-(fenilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

El Ejemplo 6.5 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-bromobenzaldehído y N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina.

El Ejemplo 6.6 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-bromotiazol-5-carbaldehído y N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina.

El Ejemplo 6.7 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 4-bromotiazol-2-carbaldehído y N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina.

El Ejemplo 6.8 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-bromotiazol-4-carbaldehído y N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina.

El Ejemplo 6.9 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-bromotiazol-4-carbaldehído y N-ciclopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina.

El Ejemplo 6.10 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.2 a partir de 2-bromotiazol-5-carbaldehído y 1-bencenosulfonyl-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

El Ejemplo 6.11 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.2 a partir de 4-bromotiazol-2-carbaldehído y 1-bencenosulfonyl-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

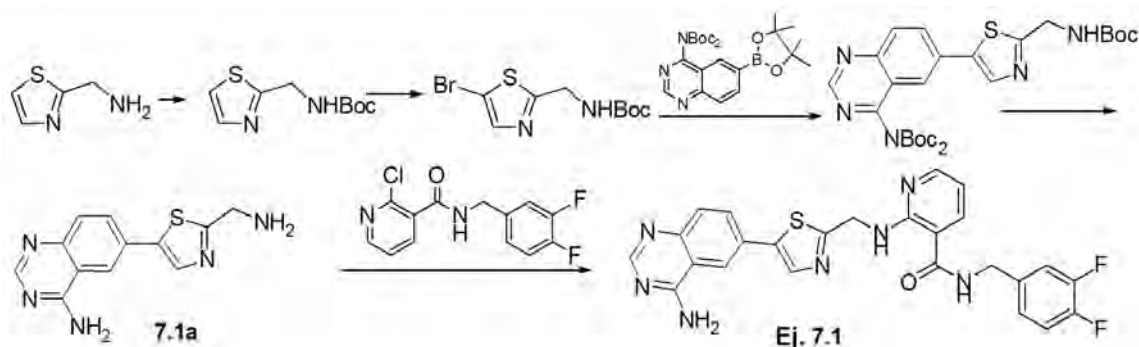
El Ejemplo 6.12 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.2 a partir de 2-bromotiazol-4-carbaldehído y 1-bencenosulfonyl-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

El Ejemplo 6.13 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.2 a partir de 5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 2-[(2-bromo-tiazol-4-ilmetil)-amino]-N-(3,4-difluoro-bencil)-nicotinamida.

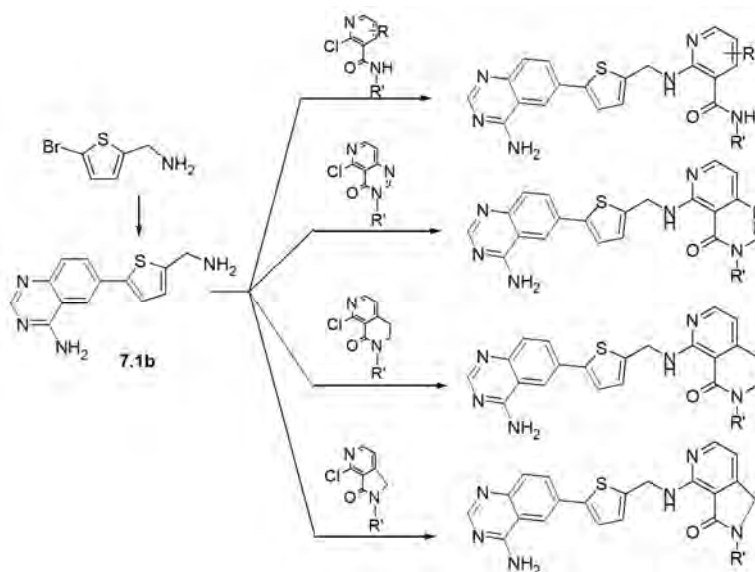
El Ejemplo 6.14 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 4-bromo-tiofeno-2-carbaldehído y (2,4-dimetoxi-bencil)-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-amina.

El Ejemplo 6.15 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.2 a partir de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído y 1-bencenosulfonil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina.

Ejemplo 7



- 5 Etapa 1. Síntesis de tiazol-2-ilmetilcarbamato de terc-butilo: A una solución de tiazol-2-ilmetanamina (1,14 g, 10 mmol) en THF (10 mL), se añadieron NaHCO_3 (920 mg, 11 mmol, 1,1 equiv.) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,18 g, 10 mmol, 1,05 equiv.) lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró a través de una corta almohadilla de gel de sílice y se concentró para dar tiazol-2-ilmetilcarbamato de terc-butilo (2,05 g, 96 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 215,1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (s, 9H), 4,64 (d, 2H), 5,39 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,71 (d, 1H).
- 10 Etapa 2. Síntesis de (5-bromotiazol-2-il)metilcarbamato de terc-butilo: La mezcla de tiazol-2-ilmetilcarbamato de terc-butilo (2 g, 9,5 mmol), NBS (1,78 g, 10 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado (2,24 g, 80 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 293; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,57 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 1,47 (s, 9H).
- 15 Etapa 3. Síntesis de (5-(4-(di-Boc-amino)quinazolin-6-il)thiazol-2-il)metilcarbamato de terc-butilo: Un matraz cargado con el compuesto di-Boc-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina (2,35 g, 5 mmol), (5-bromotiazol-2-il)metilcarbamato de terc-butilo (1,46 g, 5 mmol, 1,0 equiv.), K_2CO_3 2 M (5,0 mL, 2,0 equiv.) y complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (210 mg, 0,25 mmol, 0,05 equiv.) se enjuagó con descarga de nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (30 mL) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA=4:1) para dar el producto (1,5 g, 55 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 558,2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,25 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,01 (d, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,36 (s, 18H).
- 20 Etapa 4. Síntesis de 6-(2-(aminometil)thiazol-5-il)quinazolin-4-amina (7.1a): Una solución de (5-(4-(di-Boc-amino)quinazolin-6-il)thiazol-2-il)metilcarbamato de terc-butilo: (1,5 g, 2,7 mmol) en DCM/TFA (30 mL, 1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado, se formó un sólido blanco y se filtró para dar el producto deseado (690 mg, 100 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 258; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,89 (s, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,37-8,40 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 4,56 (s, 2H).
- 25 Ejemplo 7.1. Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)thiazol-2-il)metilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida: La mezcla de 6-(2-(aminometil)thiazol-5-il)quinazolin-4-amina (258 mg, 1 mmol), 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (210 mg, 0,75 mmol, 0,75 equiv.) y NaHCO_3 (160 mg, 2 mmol, 2,0 equiv.) en 1-pentanol (2 mL), se agitó a 130 °C durante 18 h, después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (35 mg, 8 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 504,1; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ : 8,39 (s, 2H), 8,22 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,14-7,25 (m, 3H), 6,69-6,71 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,52 (s, 2H).
- 30 El Ejemplo 7.2 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 1-(tiofen-2-il)etanamina.
- 35

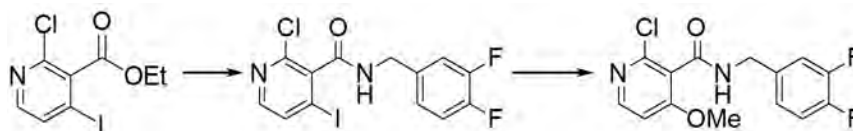


La 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para la 6-(2-(aminometil)tiazol-5-il)quinazolin-4-amina (7.1a) en el Ejemplo 7.1.

5 El Ejemplo 7.3.1 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-5-fluoronicotinamida.

El Ejemplo 7.3.2 se preparó por un procedimiento análogo al del Ejemplo 7.3.1.

Preparación de 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-metoxinicotinamida para uso en la síntesis del Ejemplo 7.4.



10 Una mezcla de 2-cloro-4-yodonicotinato de etilo (1,1 g, 3,5 mmol) y LiOH (255 mg, 10,5 mmol, 3,0 equiv.) en MeOH/agua (33 mL, 10:1) se agitó a 70 °C durante 6 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la solución se ajustó a pH=6, después se concentró, se disolvió en MeOH/DCM (1:5), se filtró y se concentró el filtrado para dar el producto ácido crudo sin purificación adicional. ESI-MS ($M+H^+$): 284.

15 A una solución del producto anterior (890 mg, 3,2 mmol) en DMF anhidra (50 mL), se añadió DIPEA (830 mg, 6,4 mmol, 2,0 equiv.) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se añadieron dFBrNH₂ (456 mg, 3,2 mmol, 1,0 equiv.), HATU (2,4 g, 6,4 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una vez que la reacción finalizó, se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE/EA=4:1) para dar 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-yodonicotinamida, (1 g, 78 %). ESI-MS ($M+H^+$): 409,0.

20 Una mezcla de 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-yodonicotinamida (500 mg, 1,2 mmol) y MeONa (65 mg, 1,2 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (15 mL), se agitó a 70 °C durante 18 h. Después se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE/EA=2:1) para dar el producto deseado, 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-metoxinicotinamida (188 mg, 50 %). ESI-MS ($M+H^+$): 313,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,32 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,13-7,17 (m, 3H), 4,51 (d, 2H).

La 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-etoxinicotinamida se preparó similarmente. ESI-MS ($M+H^+$): 327,1.

25 El Ejemplo 7.4 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-metoxinicotinamida.

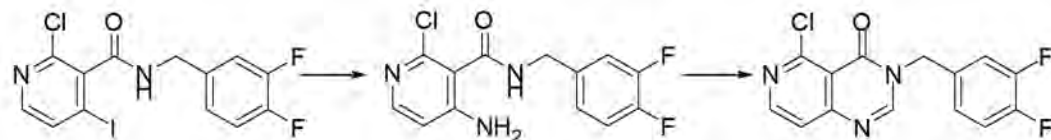
El Ejemplo 7.5 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-

amina (7.1b) y 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-etoxinicotinamida.

El Ejemplo 7.6 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y (S)-2-cloro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-4-metoxinicotinamida.

5 El Ejemplo 7.7 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y (S)-2-cloro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-4-etoxinicotinamida.

Preparación de 5-cloro-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona para uso en la síntesis del Ejemplo 7.8.



10 Una mezcla de 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-yodonicotinamida (1 g, 2,46 mmol), p-metoxibencilamina (0,62 g, 3,7 mmol), Cs_2CO_3 (1,6 g, 4,9 mmol) en dioxano, se agitó a 90 °C durante 4 h. Después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto, 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-(4-metoxibencilamino)nicotinamida (690 mg, 67,5 %). MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 418,1.

Una solución del producto anterior (690 mg, 1,65 mmol) en TFA (50 mL) se agitó a temperatura ambiente. durante 2 h, después se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado, se formó un sólido blanco, se filtró para dar 4-amino-2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (290 mg, 59,2 %). MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 298,1.

15 Una solución de 4-amino-2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (290 mg, 0,974 mmol) se disolvió en DMFDMA/ Ac_2O (50 mL, 1:4) se agitó a 120 °C durante la noche, después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó en gel de sílice para dar el producto, 5-cloro-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (150 mg, rendimiento: 50 %). MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 308,0.

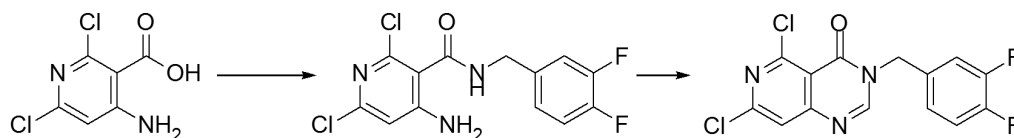
20 El Ejemplo 7.8 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y 5-cloro-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.

El Ejemplo 7.9 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y (S)-5-cloro-3-(1-(4-fluorofenil)etil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.

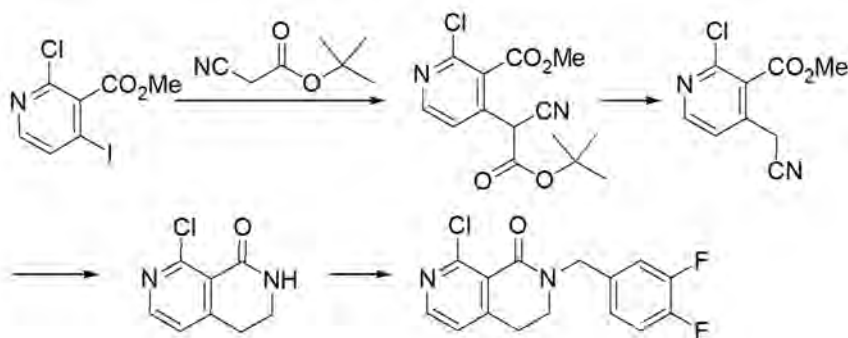
Los Ejemplos 7.10-7.16 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 7.1.

25 El Ejemplo 7.17 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y 5,7-dicloro-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.

La 5,7-dicloro-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona se preparó según el procedimiento de la 5-cloro-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona a partir de ácido 4-amino-2,6-dicloronicotínico (véase referencia: Jang, M., et. al, Tetrahedron Letters (2006), 47(50), 8917).



30 Síntesis de 8-cloro-2-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona:



A una solución de 2-cloro-4-yodonicotinato de metilo (4 g, 12,87 mmol) en 50 mL de DMF, se añadieron 2-cianoacetato de terc-butilo (3,6 g, 25,75 mmol, equiv.), K_2CO_3 (7,1 g, 51,5 mmol, 4 equiv.) y CuI (13 mg, 0,1 mmol, 0,01 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 50 °C. Después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó en columna de gel de sílice para dar el producto, 4-(2-terc-butoxi-1-ciano-2-oxoetil)-2-cloronicotinato de metilo (2,8 g, 66 %). ESI-MS ($M+H^+$): 311,1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,56 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

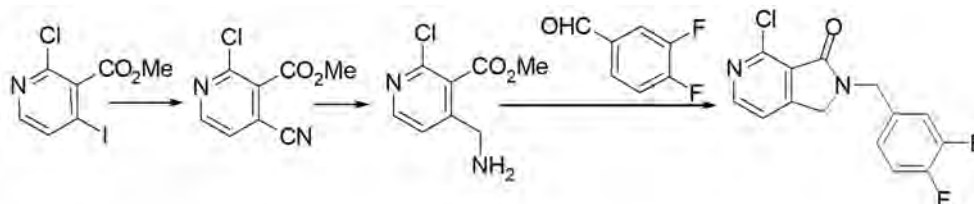
A un matraz cargado con 4-(2-terc-butoxi-1-ciano-2-oxoetil)-2-cloronicotinato de metilo (0,8 g, 2,6 mmol) se añadieron 5 mL de DCM y 2 mL de TFA. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA = 3/1) para dar el producto, 2-cloro-4-(cianometil)nicotinato de metilo (370 mg, 64 %). ESI-MS ($M+H^+$): 211,0; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,51 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,86 (s, 2H).

A una solución de 2-cloro-4-(cianometil)nicotinato de metilo (0,35 g, 1,66 mmol) en EtOH (20 mL), se añadieron Pt al 5 %/C (0,07 g, 2 equiv.) y HCl concentrado (0,2 mL). Se introdujo hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 5 h. Cuando la TLC demostró que el material de partida había desaparecido, se filtró el catalizador a través de Celite y se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en solución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitorizó por LC-MS, una vez que se completó la reacción, se extrajo la solución con 150 mL de DCM x3. La capa orgánica se concentró y se purificó por gel de sílice para dar el producto deseado, 8-cloro-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (0,2 g, 67 %). ESI-MS ($M+H^+$): 183,0; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,46 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,55 (m, 2H), δ : 3,01 (t, 2H).

A una solución de 8-cloro-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (0,2 g, 1,1 mmol) en 10 mL de DMF, se añadió NaH al 50 % (100 mg, 2,2 mmol, 2,0 equiv.) y se mantuvo en agitación durante 15 min a temperatura ambiente, seguido por la adición de 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (0,27 g, 1,3 mmol, 1,2 equiv.). Cuando la TLC detectó la terminación de la reacción, se vertió la mezcla sobre 100 mL de agua helada y se extrajo con 200 mL de DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó por gel de sílice para obtener el producto puro, 8-cloro-2-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (0,12 g, 35,5 %). ESI-MS ($M+H^+$): 309; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,93 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,08-7,19 (m, 4 H), 6,79 (s, 1H), 8,37 (d, 1H).

El Ejemplo 7.18 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y 8-cloro-2-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona.

Síntesis de 4-cloro-2-(3,4-difluorobencil)-1H-pirroló[3,4-c]piridin-3(2H)-ona:



Una mezcla de 2-cloro-4-yodonicotinato de metilo (2,0 g, 6,7 mmol), cianuro cuproso (0,60 g, 6,7 mmol) y NMP (1,0 mL) se calentó a 130 °C durante 5 h, se enfrió y se diluyó con EtOAc (50 mL). Se filtró la mezcla y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc (25 mL) y se lavó con 2x10 mL de hidróxido de amonio, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: EtOAc: petróleo = 3 % ~ 5 %), para dar el producto deseado, 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo, como un sólido blanco. (1,0 g, 5,1 mmol, 56 %).

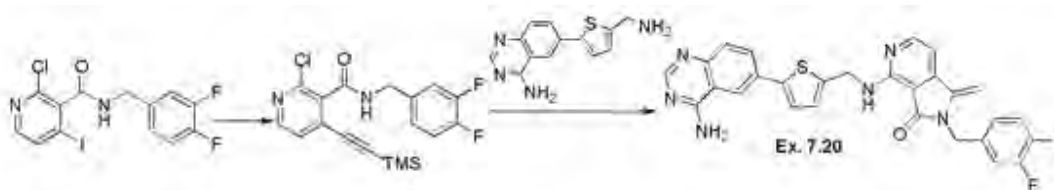
5 %). ESI-MS (M+H)⁺: 197,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,65 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,075 (s, 3H).

Se hidrogenó 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo (392 mg, 2 mmol) en la presencia de catalizador Pt al 10 %/C (150 mg) a presión atmosférica en metanol absoluto (25 mL) durante 36 h. Se filtró el catalizador y el disolvente se evaporó para dar 4-(aminometil)-2-cloronicotinato de metilo como un sólido amarillo claro, (0,472 g, 100 %). ESI-MS (M-35)⁺: 201,0.

- 5 A una solución de 4-(aminometil)-2-cloronicotinato de metilo (420 mg, 1,78 mmol) y 3,4-difluorobenzaldehído (379 mg, 2,67 mmol, 1,5 equiv.) en DCE, se añadió lentamente NaBH(OAc)₃ (751 mg, 3,56 mmol, 2,0 equiv.). Después se añadió HOAc (325 mg, 5,34 mmol, 3,0 equiv.) y se agitó a reflujo durante 15 h. La TLC demostró que la reacción se había completado. El disolvente orgánico se eliminó después para dar un producto crudo, que se purificó a través de una columna de gel de sílice para dar 4-cloro-2-(3,4-difluorobencil)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (240 mg, 45,9 %). ESI-MS (M+H)⁺: 294,9; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,53 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,13-7,26 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,29 (s, 2H).

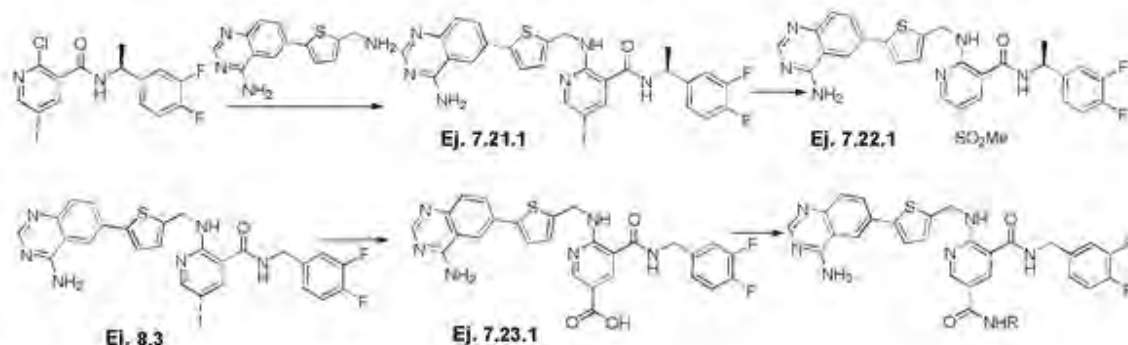
El Ejemplo 7.19 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y 4-cloro-2-(3,4-difluorobencil)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona.

- 15 Ejemplo 7.20: Síntesis de 4-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-2-(3,4-difluorobencil)-1-metilen-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



- 20 Bajo nitrógeno, se añadió etiniltrimetilsilano (426 mg, 4,4 mmol) a una solución de 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-yodonicotinamida (1,2 g, 2,9 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (51 mg, 0,073 mmol), y CuI (55 mg, 0,29 mmol) en DIPEA y DMF (50 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se recogieron los precipitados y se lavaron con EtOAc. Se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se destiló a vacío para dar 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-((trimetilsilil)etnil)nicotinamida (650 mg, 60 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,07 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,06-7,07 (br, 1H), 4,28-4,29 (d, 2H), 0,00 (s, 9H).

- 25 Una mezcla de 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-4-((trimetilsilil)etnil)nicotinamida (650 mg, 1,7 mmol), 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) (660 mg, 2,6 mmol, 1,5 equiv.), y Cs₂CO₃ (1,1 g, 3,4 mmol, 2 equiv.) en 1-pentanol (1 mL), se agitó a 130 °C durante 16 h, después se eliminó el disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O 0,05 % de CF₃COOH) para dar 4-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-2-(3,4-difluorobencil)-1-metilen-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (Ejemplo 7.20) (70 mg, 6 %). ESI-MS (M+H)⁺: 527,14; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,86 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,91 (br, 4H).



El Ejemplo 7.21.1 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.1 a partir de 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (7.1b) y (S)-2-cloro-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-5-yodonicotinamida. LCMS: TR 1,60 min.

El Ejemplo 7.21.2 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 7.21.1.

Ejemplo 7.22.1: Síntesis de 2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(metilsulfonil)piridin-3-carboxamida: Una solución de 2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)etil]-5-yodo-nicotinamida (Ejemplo 7.14, 150,0 mg, 0,23 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2 mL) en un matraz seco, se desgasificó durante 10 min. Se añadió después una mezcla de sal de sodio del ácido metanosulfónico (159 mg, 1,56 mmol), sal de sodio de L-prolina (21,34 mg, 0,16 mmol, véase referencia: W. Zhu; J. Org. Chem., 2005, 70 (7), pp 2696-2700), y yoduro de cobre(I) (11,86 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en desgasificación durante otros 5 min, después se calentó a 95 °C durante la noche. La solución de reacción se diluyó con 30 mL de EtOAc y se lavó con agua (5 veces). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se decoloró con carbón vegetal, y se filtró. Se concentró el filtrado. Se purificó el crudo por HPLC para dar el producto 2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(metilsulfonil)piridin-3-carboxamida (Ejemplo 7.22.1) como un polvo amarillo claro (36,7 mg, sal de TFA, 26 %). LCMS: TR 1,45 min; MH⁺ 595,30; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (br. s., 2H), 9,41 (t, J = 6,15 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,72 - 8,89 (m, 1H), 8,66 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,63, 8,66 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,28 - 7,50 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 2,26, 4,27, 6,27 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 5,11 (quintete, J = 7,03 Hz, 1H), 4,91 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,03 Hz, 3H).

El Ejemplo 7.22.2 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 7.22.1.

Ejemplo 7.23.1: Síntesis de ácido 6-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-5-(3,4-difluorobencilcarbamoi)nicotínico: Una suspensión de 2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-yodo-nicotinamida (Ejemplo 8.3) (1,00 g, 1,59 mmol), trietilamina (1,11 mL, 8,0 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (60 mg, 0,08 mmol) en metanol (50 mL) y sulfóxido de dimetilo (20 mL, 0,2 mol), se desgasificó durante 10 min con nitrógeno y se purgó con monóxido de carbono (CO). Se agitó la mezcla con calentamiento a 70°C durante la noche bajo CO gas a una presión de 689,4 kPa. Se enfrió, se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (5 veces). La capa orgánica se secó y se concentró. Se purificó el crudo por precipitación a partir de hexano/cloruro de metileno para dar el producto 6-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-5-(3,4-difluorobencil-carbamoi)nicotinato de metilo (0,66 g con ~10 % de impureza como Ph₃P=O en base a NMR, el pico de la impureza se solapa exactamente con el producto en LCMS) que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS: TR 1,49 min; MH⁺ 561,30.

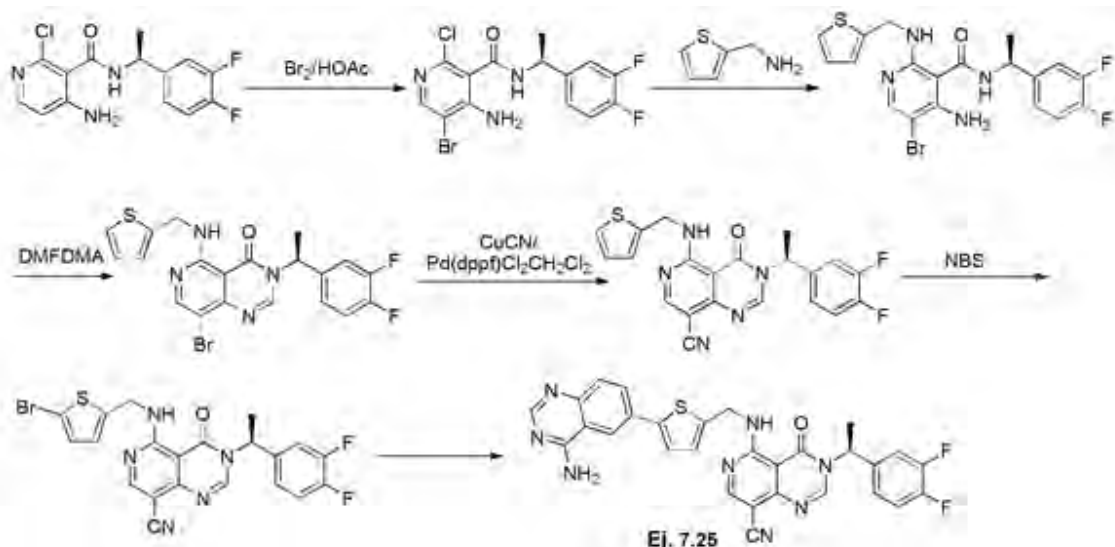
A una solución en agitación de éster metílico del ácido 6-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-5-(3,4-difluoro-bencilcarbamoi)nicotínico (1,0 g, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL), se añadió hidróxido de litio 1,0 M en agua (40 mL, 0,04 mol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 2 N y se concentró a sequedad. Se disolvió el crudo nuevamente en CH₂Cl₂/metanol, y se filtró. Se concentró el filtrado para dar 0,69 g (71 %) del compuesto del título Ejemplo 7.23.1, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una porción pequeña del producto sólido se purificó por HPLC para dar un polvo amarillo claro de material puro para ensayo. LCMS: TR 1,35 minutos, MH⁺ 547,20; HPLC; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,82 (br. s., 1H), 9,79 (br. s., 2H), 9,24 - 9,55 (m, 2H), 8,69 - 8,91 (m, 2H), 8,57 (dd, J = 1,88, 16,44 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,27 - 7,48 (m, 2H), 7,04 - 7,27 (m, 2H), 4,93 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 5,77 Hz, 2H).

El Ejemplo 7.23.2 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 7.23.1.

Ejemplo 7.24.1: Síntesis de 2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-3~-(3,4-difluorobencil)piridin-3,5-dicarboxamida: Una solución en agitación de ácido 6-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-5-(3,4-difluorobencilcarbamoi)nicotínico (Ejemplo 7.23.1, 100 mg, 0,18 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (118 mg, 0,31 mol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0956 mL, 0,549 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió amoníaco 0,5 M en dioxano (3,66 mL, 1,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (5 veces). La capa orgánica se secó y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar el producto deseado como una sal de TFA (37 mg, 37 %). LCMS: TR 1,25 min; MH⁺ 546,20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (br. s., 2H), 9,27 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,13 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,69 - 8,87 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,76, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,23 - 7,47 (m, 3H), 7,09 - 7,23 (m, 2H), 4,91 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,52 Hz, 2H).

Los Ejemplos 7.24.2-7.24.6 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 7.24.1.

Ejemplo 7.25: (S)-5-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-3-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo:



A una solución de (S)-4-amino-2-cloro-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida (3,1 g, 10 mmol) en AcOH, se añadió bromo (3,2 g, 20 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min antes de enfriarla a 0 °C, se ajustó el pH a 10 con amoníaco y se extrajo con EtOAc (200 mL), y se lavó con agua (200 mLx3). Se evaporó el disolvente para dar (S)-4-amino-5-bromo-2-cloro-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida como un sólido marrón (2,88 g, 74 %). ESI-MS (M+H⁺): 392,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,16 (s, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,07 (br, 2H), 5,27-5,22 (m, 1H), 1,59 (d, 3H).

A una solución de (S)-4-amino-5-bromo-2-cloro-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida (1,3 g, 3,3 mmol), tiofen-2-ilmetanamina (0,75 g, 6,6 mmol) en alcohol amílico (10 mL), se añadió bicarbonato de sodio (1,4 g, 16,45 mmol) y la reacción se calentó a 130 °C durante 16 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó en gel de sílice (PE:EA=3:1) para dar (S)-4-amino-5-bromo-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(tiofen-2-ilmetilamino)nicotinamida como un sólido blanco (1,1 g, 71 %). ESI-MS (M+H⁺): 467,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,34-5,29 (m, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,69 (AB, 2H), 1,48 (d, 3H).

Una solución de (S)-4-amino-5-bromo-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(tiofen-2-ilmetilamino)nicotinamida (1,1 g, 2,3 mmol) en DMF/DMA (20 mL), se calentó a 120 °C durante 30 min, después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó sobre gel de sílice (PE:EA=3:1) para dar (S)-8-bromo-3-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-5-(tiofen-2-ilmetilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona como un sólido blanco (180 mg, 46 %). ESI-MS (M+H⁺): 479; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,10 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,06-7,05 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,12 (q, 1H), 4,93-4,90 (m, 2H), 1,79 (d, 3H).

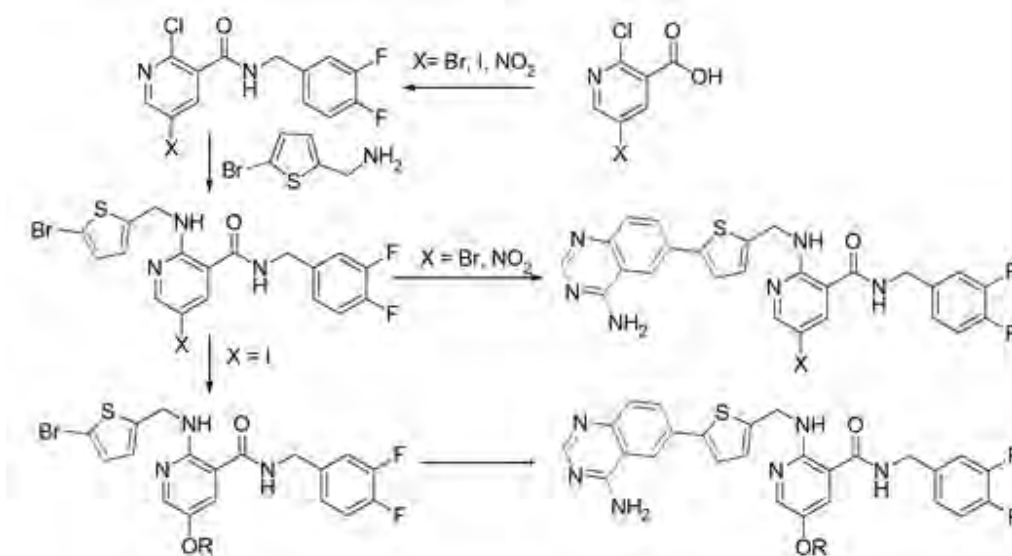
Una mezcla de (S)-8-bromo-3-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-5-(tiofen-2-ilmetilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (480 mg, 1 mmol), CuCN (450 mg, 5 mmol), TEA (200 mg, 2 mmol), y complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (4 mg, 0,05 mmol) en DMF (10 mL), se calentó a 120 °C bajo nitrógeno durante 2 horas. Después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=3:1) para dar (S)-3-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-5-(tiofen-2-ilmetilamino)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo como un sólido blanco (200 mg, 48 %). ESI-MS (M+H⁺): 423,9; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,55 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,12-7,11 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,11 (q, 1H), 5,01 (d, 2H), 1,81 (d, 3H).

Se añadió NBS (110 mg, 0,6 mmol) a una solución de (S)-3-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-5-(tiofen-2-ilmetilamino)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo (170 mg, 0,4 mmol) en DMF (10 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se concentró la mezcla de reacción y se usó directamente para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. ESI-MS (M+H⁺): 503,9.

Una mezcla del material crudo anterior (120 mg, 0,24 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina (130 mg, 0,48 mmol), Na₂CO₃ 2 M (0,2 mL), y complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (10 mg, 0,012 mmol) en DMF (5 mL), se enjuagó con descarga de nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,05 %/H₂O: CH₃OH= 3:1) para dar (S)-5-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-3-(1-

(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo, Ejemplo 7.25, como un sólido blanco (12 mg, 5 %). ESI-MS (M+H⁺): 567,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆) δ: 9,78 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,91 (q, 1H), 4,99 (d, 2H), 1,83 (d, 3H).

5 Ejemplo 8



Síntesis de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-yodo-nicotinamida: Se añadió a un vial ácido 2-cloro-5-yodo-nicotínico (100,0 mg, 0,3528 mmol) en cloruro de metileno (2 mL, 30 mmol) seguido por cloruro de oxalilo (89,6 µL, 1,06 mmol). A esta solución se añadió N,N-dimetilformamida (40 µL, 0,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente a vacío. A la mezcla de cloruro de ácido cruda se añadieron piridina (3,79 mL, 46,9 mmol) y 3,4-difluoro-bencilamina (83,5 µL, 0,706 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla de reacción cruda se lavó con NaHCO₃ (acuoso), se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a vacío. El material crudo se llevó adelante sin purificación adicional. LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,5 min; ES (+) MS m/e 409 (M+1).

La 2-cloro-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-yodo-nicotinamida cruda anterior (140 mg, 0,00034 mol), (5-bromo-tiofen-2-il)-metilamina (132 mg, 0,000685 mol) carbonato de cesio (450 mg, 0,0014 mol) y 1,4-dioxano (2,00 mL, 0,0256 mol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción cruda se lavó con NaHCO₃ (acuoso), se extrajo con EtOAc se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se usó un gradiente de elución de EtOAc (0->100 %) (B) en hexano (A) para purificar el producto crudo. Se recogieron 82 mg de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-yodonicotinamida purificada (42 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 2,2 min; ES (+) MS m/e 564 (M+1).

El Ejemplo 8.1.1 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-yodonicotinamida y N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina. LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,4 min.

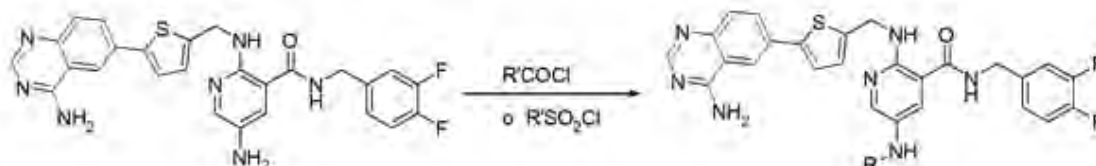
Los Ejemplos 8.1.2-8.1.3 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 8.1.1.

El Ejemplo 8.2 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-nitronicotinamida y N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina. LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,3 min.

El Ejemplo 8.3 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-yodonicotinamida y N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina. LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,4 min.

Ejemplo 8.4: Síntesis de 2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-aminopiridin-3-carboxamida: A un matraz de fondo redondo se añadieron 2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-(3,4-

difluoro-bencil)-5-nitro-nicotinamida (100 mg, 0,0002 mol). A esto, se añadieron paladio al 10 % sobre carbón (paladio:carbón negro de carbón 1:9, 40 mg, 0,00004 mol), metanol (2,0 mL, 0,049 mol), después acetato de etilo (2,0 mL, 0,020 mol) (debido a su mala solubilidad). La mezcla de reacción cruda se desgasificó, después se enjuagó nuevamente con descarga de hidrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación se realizó por HPLC para dar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 17,3 mg de un polvo sólido amarillo (18 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,0 min; MS m/e 518,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (br. s., 2H), 9,22 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,77 - 8,83 (m, 1H), 8,61 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 8,26 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 3,40, 5,67 Hz, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,26 - 7,47 (m, 2H), 7,09 - 7,20 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,42 (d, J = 5,67 Hz, 2H).

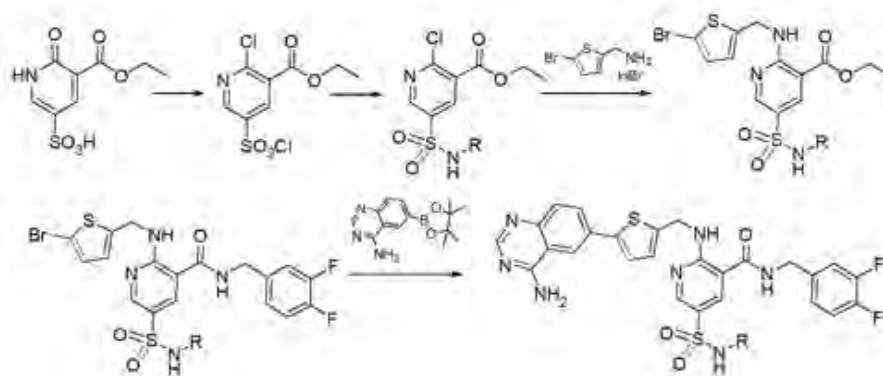


Ejemplo 8.5.1: Síntesis de 5-(acetilamino)-2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida: A una solución de 5-amino-2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)-tiofen-2-il]metil)-amino)-N-(3,4-difluoro-bencil)-nicotinamida (50,000 mg, 9,6608E-5 mol) en tetrahidrofurano (3,0 mL, 0,037 mol) a 0 °C, se añadió cloruro de acetilo (8,2429 µL, 1,1593E-4 mol), y después se añadió trietilamina (13,465 µL, 9,6608E-5 mol) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y la mezcla de reacción cruda se disolvió en DMSO. La purificación se realizó por HPLC para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 20,7 mg de un polvo sólido amarillo (38 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,10 min; MS m/e 560,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 3H), 9,14 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 8,24 - 8,31 (m, 2H), 8,15 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 4,83 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

Los Ejemplos 8.5.2-8.5.8 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 8.5.1.

Ejemplo 8.6.1: Síntesis de 2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-[(metilsulfonyl)amino]piridin-3-carboxamida: A una solución de 5-amino-2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)-tiofen-2-il]metil)-amino)-N-(3,4-difluoro-bencil)-nicotinamida (60,0 mg, 0,000116 mol) en cloruro de metileno (7,4310 mL, 0,11593 mol) a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonyl (50,0 µL, 0,000646 mol), y después se añadió, gota a gota con agitación, N,N-diisopropiletilamina (120 µL, 0,00069 mol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío. La purificación se realizó por HPLC para dar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 13,8 mg de un polvo sólido amarillo (20 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,2 min; MS m/e 596,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (br. s., 1H), 9,72 - 9,83 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,24 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,76 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 7,30 - 7,47 (m, 2H), 7,08 - 7,22 (m, 2H), 4,85 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H).

Los Ejemplos 8.6.2-8.6.19 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 8.6.1.



Síntesis de 2-cloro-5-(clorosulfonil)nicotinato de etilo: En un matraz cargado con éster etílico del ácido 2-oxo-5-sulfo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (3,18 g, 12,9 mmol) se formó una suspensión en cloruro de tionilo (18,77 mL, 257,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,1 mL). La reacción se calentó a reflujo (90 °C) durante 2 h. Se eliminó el SOCl₂ a vacío. El SOCl₂ residual se eliminó por co-evaporación con tolueno (3 veces) para dar el producto crudo como un aceite amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR: 1,60 min; MH⁺ 284,00.

Síntesis de 2-cloro-5-(N-metilsulfamoil)nicotinato de etilo: A una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-5-clorosulfonil-nicotínico (0,50 g, 1,76 mmol) en acetato de etilo (10 mL) a 0 °C, se añadieron lentamente metilamina 2,0 M en tetrahidrofurano (0,79 mL, 1,58 mmol) y trietilamina (0,66 mL, 4,75 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 30 min. Se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se recogió en EtOAc, y se lavó con salmuera y agua. Después se separó la capa orgánica, se secó y se concentró. Después se purificó el crudo por ISCO para dar un producto como un sólido blanco del compuesto del título (0,29 g, 66 %). LCMS: TR 1,19 min; MH⁺ 279,10, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, J = 2,51 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 2,51 Hz, 1H); 3,64 (q, J = 7,03 Hz, 2H); 1,80 (s, 3H); 0,61 (t, 3H).

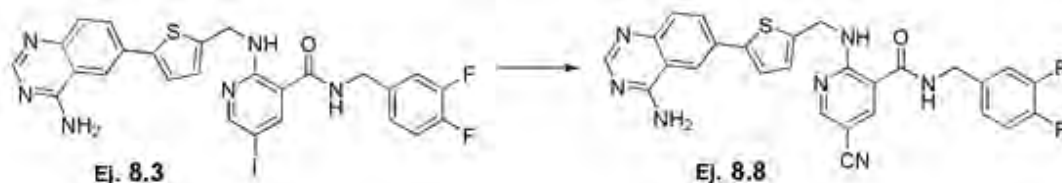
Síntesis de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-5-(N-metilsulfamoil)nicotinato de etilo: A una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-nicotínico (0,28 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL), se añadieron una solución de (5-bromo-tiofen-2-il)-metilamina; hidrobromuro (0,41 g, 1,51 mmol) y trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmol). Se agitó la reacción a 80 °C durante 1 h. Se enfrió, se añadió EtOAc, y la solución se lavó con salmuera y agua. Después se separó la capa orgánica, se secó y se concentró. El crudo (0,22 g, 50 %, ~90 % de pureza en base a HPLC y LCMS) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 1,76 min; MH⁺ 434,10.

Síntesis de ácido 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-5-(N-metilsulfamoil)nicotínico: A una solución de éster etílico del ácido 2-[(5-bromo-tiofen-2-il)metil]-amino]-5-metilsulfamoil-nicotínico (0,22 g, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió hidróxido de litio 1,0 M en agua (1,52 mL, 1,52 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío. El residuo se enfrió a 0 °C, después se acidificó con HCl a pH = 1. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua helada. Se disolvió el crudo en CH₂Cl₂ y se lavó con solución de salmuera acidificada. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el producto deseado como un sólido blanco (153 mg, 74 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (ACN/agua 10/90 a 90/10): 1,417 min.

Síntesis de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(N-metil-sulfamoil)nicotinamida: Una solución de ácido 2-[(5-bromo-tiofen-2-il)metil]-amino]-5-metilsulfamoil-nicotínico (0,12 g, 0,30 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,26 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (206,8 mg, 0,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió 3,4-difluorobencilamina (0,06 mL, 0,50 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera 2x, agua 3x, se separó después la capa orgánica, se secó y se concentró. Se purificó el crudo por precipitación en CH₂Cl₂/hexano para dar 54 mg (34 %) del producto deseado como un polvo amarillo claro. LCMS: TR 1,86 min; MH⁺ 531,10. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 - 8,65 (m, 1H), 8,23 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,09 - 7,32 (m, 3H), 6,88 - 6,96 (m, 1H), 6,84 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 8.7.1: Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(N-metilsulfamoil)nicotinamida: A una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-ilamina (38 mg, 0,14 mmol) y 2-[(5-bromo-tiofen-2-il)metil]-amino]-N-(3,4-difluorobencil)-5-metilsulfamoil-nicotinamida (50 mg, 0,09 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1,0 mL), se añadieron complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (9 mg, 0,01 mol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M (0,24 mL, 0,28 mmol). Se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, el tubo se selló y se calentó en microondas a 90 °C durante 10 min. La reacción se trató con EtOAc y NaHCO₃ acuoso. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron. Se purificó el crudo por HPLC para dar el producto deseado como una sal de TFA (15,5 mg, 30 %). LCMS: TR 1,25 min; MH⁺ 596,20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (br., s, 2H), 9,48 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,35 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,29 (q, J = 4,94 Hz, 1H), 7,10 - 7,22 (m, 2H), 4,92 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,77 Hz, 2H).

Los Ejemplos 8.7.2-8.7.13 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 8.7.1.



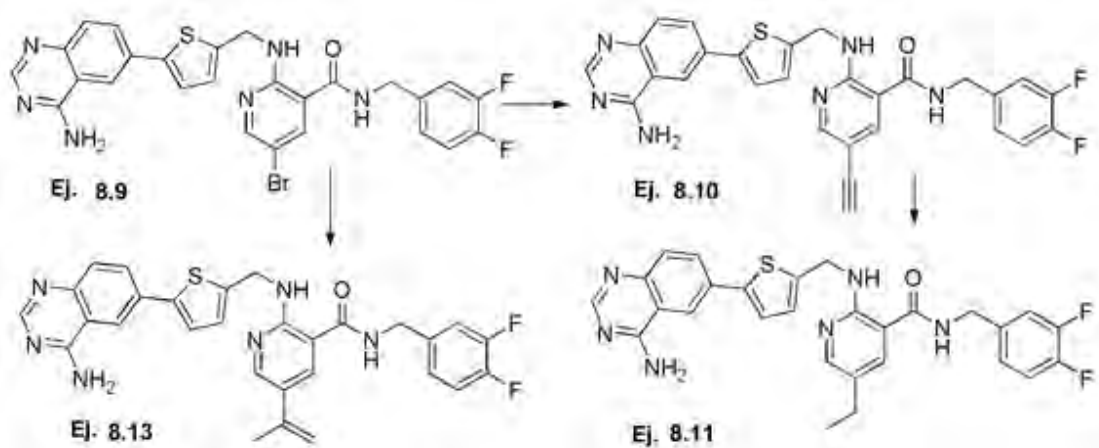
Ejemplo 8.8.1: Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida: Se añadieron a un vial 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-yodonicotinamida (90,0 mg, 0,143 mmol), cianuro de zinc (28 mg, 0,24 mmol), complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (24,4 mg, 0,0299 mmol), y N-metilpirrolidinona (5 mL, 50 mmol). La mezcla de reacción cruda se purgó bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a microondas a 300 vatios, a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc y se filtró. Se lavó el filtrado (salmuera), se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación se realizó por HPLC para proporcionar el producto deseado como una sal de TFA. Se recogieron 43,0 mg de un polvo sólido amarillo (56 % de rendimiento). LC-MS (Agilent 460, método ácido): TR: 1,3 min; MS m/e 528,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 2H), 9,40 - 9,48 (m, 1H), 9,24 - 9,34 (m, J = 5,29 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,31 - 7,49 (m, 2H), 7,09 - 7,24 (m, 2H), 4,92 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,29 Hz, 2H).

Los Ejemplos 8.8.2 y 8.8.3 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 8.8.1.

Ejemplo 8.8.4 Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(oxetan-3-il)nicotinamida

Una mezcla de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-yodonicotinamida (400 mg, 0,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (180 mg, 0,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 mL), se desgasificó durante 10 min, después se añadieron complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (52 mg, 0,064 mmol) y acetato de potasio (187 mg, 1,91 mmol). Se desgasificó durante otros 5 min. La reacción se calentó en microondas a 90 °C durante 20 min. La LCMS no mostró material de partida residual. Se diluyó el crudo con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró. Se concentró el filtrado. Se purificó el crudo por ISCO (gradiente de EtOAc/hexano) para dar 125 mg del intermedio. LCMS: TR 0,98 min; MH⁺ no observado, únicamente 547,20 (ácido borónico). Se tomaron 60 mg (0,1 mmol) de este intermedio, se disolvieron en 1,4-dioxano (2 mL), se desgasificaron durante 10 min, se añadió bis(triciclohexilfosfina)paldio (0) (8 mg, 0,01 mmol) bajo nitrógeno, seguido por la adición de 3-yodo-oxetano (176 mg, 0,955 mmol). Se calentó después la mezcla a 120 °C en microondas durante 20 min. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, después con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(oxetan-3-il)nicotinamida como un polvo amarillo claro (5,5 mg con pureza ~90 %). LCMS: TR 1,06 min; MH⁺ 559,20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,27 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 8,80 (s, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 8,18 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=3,51 Hz, 1 H) 7,30 - 7,46 (m, 2 H) 7,06 - 7,23 (m, 2 H) 4,79 - 4,94 (m, 4 H) 4,68 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 4,36 - 4,50 (m, 2 H) 4,22 (d, J=8,03 Hz, 1 H).

El Ejemplo 8.9 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-bromonicotinamida y N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina.

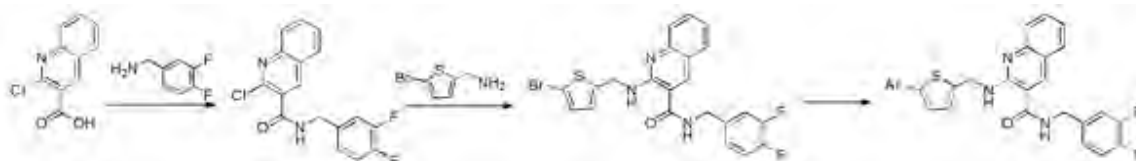


Ejemplo 8.10: Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-etilnicotinamida: Se cargaron 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-bromopiridin-3-carboxamida (101,3 mg, 0,1742 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paldio(0) (39,3 mg, 0,0340 mmol), y yoduro de cobre(I) (16,4 mg, 0,0861 mmol) en un vial y se enjuagó con descarga de nitrógeno. Se añadieron acetonitrilo (3,8 mL), (trimetilsilil)acetileno (98,5 µL, 0,697 mmol), y trietilamina (72,8 µL, 0,523 mmol) y la reacción se calentó en un reactor de

- microondas a 130 °C durante 20 minutos. Se añadieron Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (24 mg) y más (trimetilsilil)acetileno (24 µL) y la reacción se calentó de nuevo durante 30 minutos. Al término, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua, después salmuera. Finalmente, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-10 %:diclorometano) para producir 68,2 mg de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-((trimetilsilil)etnil)nicotinamida como un sólido marrón (65 %). ES (+) MS m/e = 599,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,72 (t, J=5,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,19 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,03 (t, J=5,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J=3,6 Hz, 1H), 6,88-6,78 (m, 2H), 6,69 (tt, J=9,0;2,2 Hz, 1H), 6,26 (br s, 2H), 4,85 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,53 (d, J=5,4 Hz, 2H), 0,23 (s, 9H).
- 10 Se disolvió 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-((trimetilsilil)etnil)nicotinamida (68,2 mg, 0,114 mmol) en metanol (1,00 mL). Se añadió carbonato de potasio (46,8 mg, 0,339 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua, después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-10 %:diclorometano) para dar el producto deseado. Se recogieron 40,3 mg de un polvo beige. ES (+) MS m/e = 527,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,35-8,31 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,03 (dd, J=9,6;2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,80 (tt, J=9,1;2,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,49 (s, 1H).
- 15 Ejemplo 8.11: Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-etilpiridin-3-carboxamida: Se reunieron 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-etilnicotinamida (40,3 mg, 0,0765 mmol), paladio al 10 % húmedo sobre carbón (16 mg, 0,0076 mmol), se extrajo el aire, y se enjuagó con descarga de hidrógeno gas. Se añadió metanol (1,50 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más paladio húmedo sobre carbón (25 mg) y la reacción se calentó a 40 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó en metanol, se filtró a través de Celite, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se recogieron 13,1 mg de un polvo amarillo (32 %). ES (+) MS m/e = 529,3 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,86 (br s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 9,16 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=8,7;1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 2H), 4,84 (d, J=3,9 Hz, 2H), 4,46 (d, J=5,7 Hz, 2H), 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3H). (Faltan 2Hs escondidos bajo el pico de DMSO).
- 20 Ejemplo 8.12.1: Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida: Una solución de ácido 2-amino-5-trifluorometil-nicotínico (300,0 mg, 1,46 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,5 mL, 2,92 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (608,7 mg, 1,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió 3,4-difluoro-bencilamina (0,1722 mL, 1,46 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó después con EtOAc, se lavó con salmuera, después con agua (5 veces). La capa orgánica se separó entonces, se secó y se concentró. Se purificó el crudo por precipitación en CH₂Cl₂/hexano para dar 365 mg (75 %) de un polvo blanco. LCMS: TR 1,36 min; MH+ 332,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,79 (br. s., 2H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,18 (ddd, J = 2,26, 3,83, 5,96 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,77 Hz, 2H).
- 25 A una suspensión de 2-amino-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-trifluorometil-nicotinamida (200,00 mg, 0,60 mmol) en trifluorometilbenceno (7 mL) se añadió 2-bromo-5-bromometil-tiofeno (232 mg, 0,91 mmol). La reacción se calentó después en microondas a 135 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con Na₂CO₃ acuoso, y después con agua. La capa orgánica se separó, se secó, y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC, seguido por neutralización con NaHCO₃ acuoso para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (113 mg, 37 %). LCMS: TR 2,15 min; MH+ 506,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (t, J = 5,77 Hz, 7H), 9,23 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,50 - 8,61 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 2H), 7,11 - 7,23 (m, 1H), 7,03 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,77 Hz, 2H).
- 30 A una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-ilamina (64 mg, 0,24 mmol) y 2-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-amino]-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-trifluorometil-nicotinamida (100,00 mg, 0,20 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2 mL, 0,03 mol) se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio(II) con diclorometano (1:1) (20 mg, 0,02 mmol) y NaHCO₃ acuoso saturado 1,2 M (0,3 mL, 0,0004 mol). Se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, se selló el tubo y se calentó en microondas a 90 °C durante 10 min. La reacción se trató con EtOAc y NaHCO₃ acuoso. Las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre MgSO₄. Se purificó el crudo por HPLC para dar el producto como una sal de TFA (48,6 mg, 43 %). LCMS: TR 1,44 min; MH+ 571,20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (br. s., 2H), 9,23 - 9,46 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 1,51, 7,03 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,29 - 7,47 (m, 2H), 7,07 - 7,24 (m, 2H), 4,92 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,52 Hz, 2H).
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

Los Ejemplos 8.12.2-8.12.8 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 8.12.1.

Ejemplo 8.13: Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-3-carboxamida: Se agitaron 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-bromopiridin-3-carboxamida (48,3 mg, 0,0831 mmol), éster pinacol del ácido isopropenilborónico (93,7 μ L, 0,498 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio(II) con diclorometano (1:1) (10,1 mg, 0,0124 mmol) en trietilamina (34,7 μ L, 0,249 mmol) y acetonitrilo (0,65 mL). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 5 minutos, seguido por 150 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo y diclorometano. Se evaporó el filtrado, se purificó por HPLC preparativa, y se liofilizó. Se recogieron 2,3 mg de un polvo amarillo (5,1 %). ES (+) MS m/e = 543,2 (M+1).

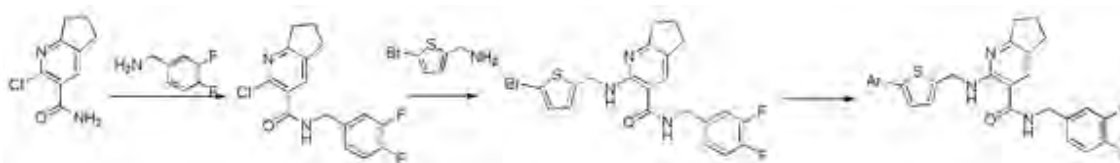


Síntesis de 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)quinolin-3-carboxamida, intermedio para el Ejemplo 8.14.1: A una solución de ácido 2-cloro-quinolin-3-carboxílico (1,0 g, 0,0048 mol) y N,N-diisopropiletilamina (1,7 mL, 0,0096 mol) en N,N-dimetilformamida (20 mL, 0,2 mol) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,7 g, 0,0072 mol) y se agitó durante 15 min antes de añadir 3,4-difluoro-bencilamina (630 μ L, 0,0053 mol) y se agitó durante 1 h. La LC-MS demostró que la reacción era completa. Se trató con EtOAc y bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre MgSO₄. Se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc 0-100 %/DCM para dar el producto deseado (0,4 g, 20 %).

Síntesis de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-quinolin-3-carboxamida, intermedio para el Ejemplo 8.14.1: Una mezcla de 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)quinolin-3-carboxamida (0,25 g, 0,00075 mol), (5-bromo-tiofen-2-il)-metilamina (0,29 g, 0,0015 mol), y carbonato de cesio (500 mg, 0,002 mol) en N,N-dimetilformamida (10 mL, 0,2 mol), la reacción se sometió a microondas a 250 vatios, a 120 °C durante 1 hora y la LC-MS demostró la formación principal del producto deseado (1,53 min, ES+/488,09n490,09). Se trató con EtOAc y agua. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc al 0-75 % en hexano para dar el producto deseado como un sólido amarillo verdoso (0,18 g, 49 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 - 8,14 (m, 1H), 7,97 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 6,90, 8,34 Hz, 1H), 7,47 - 7,60 (m, 2H), 6,98 - 7,17 (m, 4H), 6,80 (d, J = 3,70 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,64 Hz, 1H), 6,42 - 6,56 (m, 1H), 4,80 (d, J = 5,40 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 5,84 Hz, 2H).

El Ejemplo 8.14.1 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)quinolin-3-carboxamida y 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-ilamina.

Los Ejemplos 8.14.2-8.14.4 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 8.14.1.



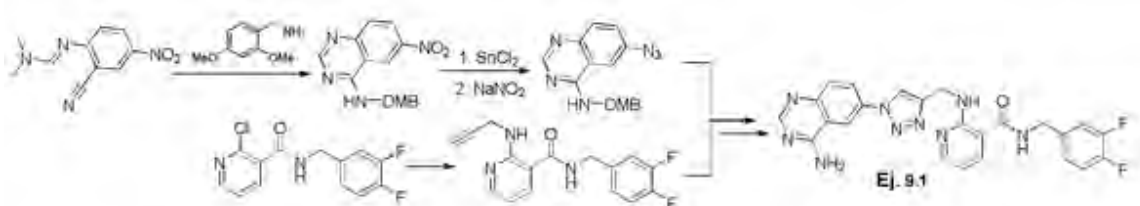
Síntesis de 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[b]piridin-3-carboxamida, intermedio para el Ejemplo 8.15.1: Se calentó 1 g de tamices moleculares 5Å (Aldrich) durante 3 min y se enjuagó con descarga de nitrógeno y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron a esto cloruro de metileno anhidro (20 mL, 0,4 mol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,844 mL, 0,00636 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que la LC-MS demostró que la reacción se había completado (LC-MS: 0,32 min, ES+/252,18). La mezcla de reacción se concentró después y se purificó en una columna corta de gel de sílice con DCM para dar el producto deseado como un sólido blanco, el cual se volvió a disolver después en cloruro de metileno (20 mL) y se añadió 3,4-difluoro-bencilamina (1200 μ L, 0,010 mol), seguido por la adición de una solución de tetracloruro de zirconio (0,5 g, 0,002 mol) en acetonitrilo (5 mL, 0,1 mol) y se agitó durante 1 h. La LC-MS demostró una conversión limpia al producto deseado (1,58 min, ES+/323,25). La mezcla se diluyó después con EtOAc y se filtró a través de una torta de gel de sílice y se lavó con EtOAc. La concentración para dar el producto deseado como un sólido blanco (0,9 g, 50 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,26 (s, 0H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 1H), 6,84 - 7,01 (m, 2H), 4,69 (d, J = 5,90 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,59 Hz, 2H); Ref. A. Myers, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 16406.

Síntesis de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxamida, intermedio para el Ejemplo 8.15.1: Preparado por el mismo procedimiento que la 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)quinolin-3-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 6,94 - 7,05 (m, 1H), 6,88 (dt, J = 1,00, 3,72 Hz, 1H), 4,88 (s, 4H), 4,72 - 4,84 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,32 - 3,36 (m, 1H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,05 (t, J = 7,72 Hz, 2H), 2,85 - 2,92 (m, 2H), 2,15 - 2,28 (m, 2H), 0,00 (s, 1H); MH^+ : 478,1/480,1.

El Ejemplo 8.15.1 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6.1 a partir de 2-(((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxamida y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-ilamina.

El Ejemplo 8.15.2 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 8.15.1.

Ejemplo 9



Síntesis de N-(2,4-dimetoxibencil)-6-nitroquinazolin-4-amina: Se agitaron (E)-N'-(2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformimidamida (4,745 g, 0,02174 mol) y 2,4-dimetoxi-bencilamina (4,00 g, 0,0239 mol) con ácido acético (21,8 mL, 0,383 mol) y se calentaron a reflujo durante una hora. La reacción se hizo homogénea, seguido por la formación lenta de un precipitado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrante se lavó con ácido acético y éter dietílico seguido por secado bajo alto vacío. Se recogieron 3,745 g de un polvo amarillo (20 %). ES (+) MS m/e = 341,1 ($M+1$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,47 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 9,26 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 2,45, 9,25 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 2,27, 8,31 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Síntesis de N⁴-(2,4-dimetoxibencil)quinazolina-4,6-diamina: Se reunieron N-(2,4-dimetoxibencil)-6-nitroquinazolin-4-amina (102,3 mg, 0,3006 mmol), dicloruro de estaño (285 mg, 1,49 mmol), y etanol (3,00 mL, 51,4 mmol) en un tubo sellado y se calentaron a 80 °C durante 1,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se sofocó con 5 mL de KOH 1 N. Se añadieron 3 mL de diclorometano, 2 mL de agua y se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla se diluyó con 30 mL de agua, se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-10 %:diclorometano, sílice). Se recogieron 57,1 mg de un residuo anaranjado (61 %). ES (+) MS m/e = 311,2 ($M+1$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,47 (s, 1H), 7,45 (d, J=95,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J=61,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,9;2,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J=99,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,44 (dd, J=8,3;2,2 Hz, 1H), 6,32 (br s, 1H), 4,45 (d, J=177,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (br s, 2H).

Síntesis de 6-azido-N-(2,4-dimetoxibencil)quinazolin-4-amina: Se agitó N⁴-(2,4-dimetoxibencil)quinazolina-4,6-diamina (144,9 mg, 0,4669 mmol) con metanol (567 μL , 14,0 mmol) seguido por ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (7,4 mL, 7,4 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 15 minutos, después se añadió nitrito de sodio acuoso 1,8 M (1,3 mL, 2,3 mmol) gota a gota y se agitó durante 30 minutos. Finalmente, se añadió azida de sodio 1,3 M acuosa (3,59 mL, 4,67 mmol) en dos porciones. La reacción se volvió viscosa y se añadieron 0,3 mL de acetonitrilo, y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales antes de ser sofocada con bicarbonato de sodio acuoso. Se extrajo la reacción con 3 x 75 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-100 %:hexano). Se recogieron 126,7 mg de un polvo amarillo (81 %). ES (+) MS m/e = 337,2 ($M+1$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8,61 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=8,8;2,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,55 (br tr, J=6 Hz, 1H), 6,48-6,40 (m, 2H), 4,78 (d, J=5,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-(prop-2-inilamino)nicotinamida: Se agitaron 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (199,8 mg, 0,7068 mmol) y carbonato de cesio (0,46 g, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano (2,8 mL, 36 mmol). Se añadió propargilamina (193,9 μL , 2,827 mmol) y se agitó a 80 °C durante la noche. Después, se añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron, y se purificaron por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-100 %:hexano). Se recogieron 92,3 mg de un sólido amarillo (43 %). ES (+) MS m/e = 302,2 ($M+1$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 10,79 (br s, 1H), 8,20 (dd, J=7,2;0,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=6,9;1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,01 (t, J=7,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J=6,0 Hz,

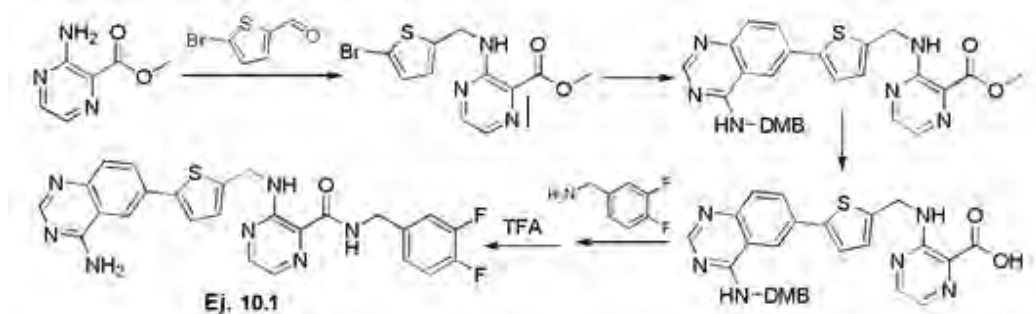
2H), 2,51 (d, J=0,9 Hz, 3H).

Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-((1-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)-1H-1,2,3-triazolo-4-il)metilamino)nicotinamida: Se agitaron N-(3,4-difluorobencil)-2-(prop-2-inilamino)nicotinamida (45,9 mg, 0,152 mmol), 6-azido-N-(2,4-dimetoxibencil)quinazolin-4-amina (52,2 mg, 0,155 mmol) en agua (1,00 mL, 55,5 mmol) y alcohol terc-butílico (1,00 mL, 10,4 mmol). Se añadió ascorbato de sodio (13,8 mg, 0,0696 mmol) seguido por sulfato de cobre (II) 0,2 M acuoso (38,1 μ L, 0,00762 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas antes de ser diluida por 4 mL de agua:terc-butanol 1:1 y de ser calentada a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 175 mL de acetato de etilo y se lavó con 75 mL de cloruro de amonio (saturado, acuoso)/NaOH (1 N, acuoso) 1:1, 75 mL de bicarbonato de sodio acuoso, y 75 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó para dar un polvo. El polvo se trituró con cloruro de metileno seguido por acetato de etilo para dar un polvo blancuzco (67,2 mg). ES (+) MS m/e = 638,4 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,11 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,86 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,79 (t, J=5,3 Hz, 1H), 8,69 (t, J=5,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (dd, J=9,0;2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=5,1;1,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J=7,9;1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,16 (br s, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=7,8;4,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J=8,2;2,3 Hz, 1H), 4,77 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,67 (d, J=4,8 Hz, 2H), 4,41 (d, J=5,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Ejemplo 9.1: Síntesis de 2-((1-(4-aminoquinazolin-6-il)-1H-1,2,3-triazolo-4-il)metilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida: Se disolvió N-(3,4-difluorobencil)-2-((1-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)-1H-1,2,3-triazolo-4-il)metilamino)nicotinamida (67,3 mg, 0,106 mmol) en ácido trifluoroacético (3,00 mL) y se calentó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se neutralizó por adición lenta de carbonato de sodio acuoso saturado acompañada por agitación vigorosa. Se añadió acetato de etilo (75 mL) a la mezcla y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso, y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Se recogieron 36,9 mg de un polvo blanco. ES (+) MS m/e = 488,3 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 9,90 (br s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,46-7,29 (m, 2H), 7,17 (br s, 1H), 6,69 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,42 (d, J=4,5 Hz, 2H).

El Ejemplo 9.2 se sintetizó de una manera análoga al Ejemplo 9.1.

Ejemplo 10



Síntesis de 3-((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo: Se agitaron 3-aminopirazin-2-carboxilato de metilo (3,690 g, 24,10 mmol), 5-bromo-tiofeno-2-carbaldehído (13,302 g, 69,627 mmol) en 1,2-dicloroetano (87,2 mL). Se añadió ácido acético (2,60 mL, 45,7 mmol) y se agitó previamente durante 15 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (14,53 g, 68,56 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Algo de aldehído aún está presente según la HPLC-MS, y se añadió 1 equivalente de triacetoxiborohidruro de sodio y la reacción se agitó durante 24 horas. La reacción se sofocó con 30 mL de HCl 1 M, se agitó vigorosamente durante 30 minutos, y se neutralizó con bicarbonato de sodio. La reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua y después salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La mezcla se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0- 25 %:hexano). Se recogieron 1,612 g de un sólido blanco. ES (+) MS m/e = 328,0 (M+1).

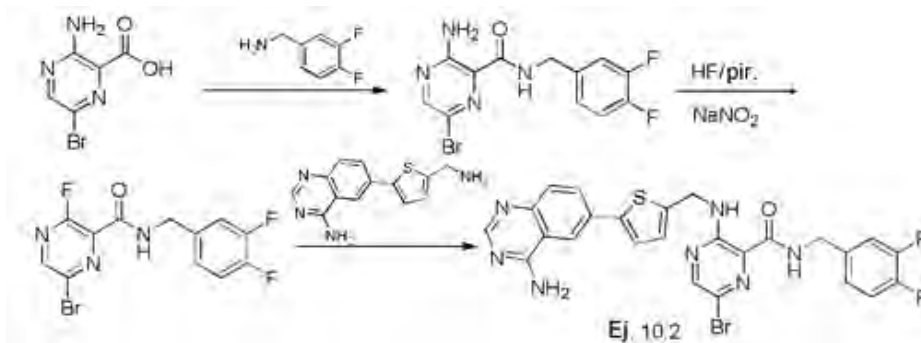
Síntesis de 3-((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo: Se agitaron 3-((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo (1,612 g, 4,912 mmol), (2,4-dimetoxi-bencil)-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-amina (2,681 g, 6,363 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (320 mg, 39 mmol), en 1,4-dioxano (48,9 mL, 626 mmol). Se añadió carbonato de sodio saturado en agua (7,84 mL, 14,7 mmol) y se calentó a 100 °C. La reacción se monitorizó por HPLC-MS y se consideró completa después de 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente,

se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se evaporó. La reacción se purificó por cromatografía rápida (MeOH 0-5 %:DCM). Se recogieron 2,002 g de un sólido marrón amorfo. ES (+) MS m/e = 543,3 (M+1).

Síntesis de ácido 3-((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxílico: Se agitó 3-((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo (270. mg, 0,498 mmol) en metanol (3,00 mL) y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1,0 M (1,49 mL, 1,49 mmol). El compuesto no se disolvió, pero se continuó agitando a 40 °C durante 2 horas. Con el tiempo, la reacción se solidificó. Se añadió metanol (3 mL) para ayudar a la solubilidad y se calentó la reacción a 60 °C durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico para acidificar, y se basificó con exceso de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, se neutralizó, y se añadió EtOAc (todavía queda algo de sólido que no se disuelve). Se intentó acidificar con HCl, sin embargo, la mayor parte del material pasó a la fase acuosa. Se neutralizó con exceso de bicarbonato de sodio acuoso, y se añadieron 300 mL de agua y 300 mL de acetato de etilo. Las dos fases se agitaron vigorosamente y se filtraron para recoger 138,5 mg de un sólido amarillo claro (53 %). ES (+) MS m/e = 529,3 (M+1).

Ejemplo 10.1: Síntesis de 3-((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida: Se disolvieron ácido 3-((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxílico (88,6 mg, 0,168 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (83,8 mg, 0,220 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,7 mL). Se añadió 3,4-difluoro-bencilamina (39,6 µL, 0,335 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (58,4 µL, 0,335 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 75 mL de acetato de etilo y se lavó con 2 x 50 mL de bicarbonato de sodio acuoso, y 50 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-8 %:diclorometano). Se recogieron 120,9 mg de N-(3,4-difluorobencil)-3-((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxamida como un polvo amarillo (110 %, crudo). ES (+) MS m/e = 654,3 (M+1).

Se agitó N-(3,4-difluorobencil)-3-((5-(4-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxamida (120,9 mg, 0,1849 mmol) en ácido trifluoroacético (2,0 mL) a 40 °C durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con 2 mL de diclorometano y lentamente se sofocó con carbonato de sodio acuoso saturado. Se añadieron 75 mL de acetato de etilo y se lavó dos veces con 50 mL de bicarbonato de sodio acuoso y después 50 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-8 %:diclorometano). Se recogieron 41,2 mg de un polvo amarillo (44 %). ES (+) MS m/e = 504,2 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 9,49 (t, J=6,1 Hz, 1H), 9,12 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (dd, J=8,7;1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,84 (br s, 2H), 7,64 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,86 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,42 (d, J=6,0 Hz, 2H).



Síntesis de 3-amino-6-bromo-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida: Se reunieron ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico (1,51 g, 6,93 mmol), N,N-dimetilformamida (30 mL), 3,4-difluoro-bencilamina (1,23 mL, 10,4 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (2,40 mL, 13,8 mmol) y se agitaron antes de añadir hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,89 g, 7,60 mmol) en porciones y agitando durante 2 horas. Se añadieron acetato de etilo (250 mL) y agua (150 mL), se filtró, y la fase orgánica se lavó adicionalmente con 150 mL de bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-50 %:hexano). Se recogieron 0,899 g de un sólido amarillo (38 %). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8,25 (s, 1H), 8,04 (br. s., 1H), 7,24 - 7,00 (m, 3H), 4,56 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

Síntesis de 6-bromo-N-(3,4-difluorobencil)-3-fluoropirazin-2-carboxamida: Se pesó 3-amino-6-bromo-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida (505 mg, 1,47 mmol) en un vial de reacción de polipropileno y se disolvió en fluoruro de hidrógeno piridina (65-70 %, 4,5 mL, 160 mmol). Se enfrió en un baño de hielo, y se añadió nitrito de sodio (113,7 mg, 1,648 mmol). La reacción comenzó a desprender un gas, y la reacción se agitó a 0 °C durante 15 min antes de calentar a temperatura ambiente. Después de agitación durante una hora adicional, la reacción se consideró completa por HPLC-

MS, y se sofocó sobre hielo. Se añadió acetato de etilo (75 mL) y se lavó dos veces con agua (50 mL), y después salmuera (50 mL). Se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-30 %:hexano). ES (+) MS m/e = 346,0 (M+1); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,03 - 7,24 (m, 3H), 4,60 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

5 Ejemplo 10.2: Síntesis de 3-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-6-bromo-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida: Se agitó 6-bromo-N-(3,4-difluorobencil)-3-fluoropirazin-2-carboxamida (99,7 mg, 0,288 mmol), 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (90,5 mg, 0,353 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL) y trietilamina (80,3 µL, 0,576 mmol). Se calentó a 50 °C durante 1 hora y se monitorizó por HPLC-MS. Se añadieron 75 mL de acetato de etilo, se lavó con 2x50 mL de agua, y 1x50 mL de salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por
10 cromatografía rápida (metanol 0-10 %:diclorometano). Se recogió un polvo amarillo (139,3 mg, 83 %). ES (+) MS m/e = 582,2 (M+1); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 9,35 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 9,16 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,98 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,44 - 7,30 (m, 2 H), 7,22 - 7,13 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,42 (d, J = 6,3 Hz, 2 H).

15 La síntesis del Ejemplo 10.3 se logró siguiendo una secuencia análoga a la del Ejemplo 10.2 a partir de 3-amino-N-(3,4-difluorobencil)-6-fenilpirazin-2-carboxamida.

Síntesis de 3-amino-N-(3,4-difluorobencil)-6-fenilpirazin-2-carboxamida: Se agitaron 3-amino-6-bromo-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida (98,8 mg, 0,288 mmol), ácido fenilborónico (72,5 mg, 0,595 mmol), y complejo de
20 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (23,5 mg, 0,0288 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,96 mL). Se añadió bicarbonato de sodio 1,04 M acuoso (0,834 mL, 0,864 mmol) y se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 5 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y después con salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-30 %:hexano). Se recogieron 92,7 mg de un polvo blanco (95 %). ES (+) MS m/e = 341,2 (M+1); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8,68 (s, 1 H), 8,41 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,90 - 7,79 (m, 2 H), 7,61 - 7,34 (m, 4 H), 7,26 - 7,03 (m, 3 H), 4,62 (d, J = 6,4 Hz, 2 H).

La síntesis del Ejemplo 10.4 se logró siguiendo una secuencia análoga a la del Ejemplo 10.2 partiendo de la 3,4-difluorobencilamida del ácido 3-amino-6-isopropil-pirazin-2-carboxílico.

Síntesis de 3,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-amino-6-isopropil-pirazin-2-carboxílico: Se pesaron 3,4-difluorobencilamida del ácido 3-amino-6-isopropenil-pirazin-2-carboxílico (106,4 mg, 0,3497 mmol), paladio húmedo al 10 %
30 sobre carbón (57,7 mg, 0,0271 mmol) en un vial del que se extrajo el aire y se enjuagó con descarga de hidrógeno gas tres veces. Se añadió metanol (3,00 mL) y se calentó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con EtOAc. Se evaporó. La LCMS (Agilent460, 254 nm):M+1=307,2 @ 1,59 min. El crudo es limpio. Se llevó a la siguiente reacción. Se recogieron 110,8 mg de un sólido amarillo. ES (+) MS m/e = 307,2 (M+1); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8,32 (br. s., 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,23 - 7,03 (m, 3 H), 4,59 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,98 (spt, J = 6,9 Hz, 1 H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6 H).

La síntesis del Ejemplo 10.5 se logró siguiendo una secuencia análoga a la del Ejemplo 10.2 partiendo de la 3-amino-N-(3,4-difluorobencil)-6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-carboxamida.

Síntesis de 3-amino-N-(3,4-difluorobencil)-6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-carboxamida: Se agitaron 3-amino-6-bromo-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida (299,5 mg, 0,8728 mmol), éster pinacol del ácido isopropenilborónico (329 µL, 1,75 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (36,2 mg, 0,0443 mmol)
40 en N,N-dimetilformamida (4,5 mL, 58 mmol). Se añadió bicarbonato de sodio acuoso 1,04 M (2,528 mL, 2,618 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2,5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, después con salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-30 %:hexano). Se recogieron 246 mg de un polvo amarillo (93 %).

45 La síntesis del Ejemplo 10.6 se logró siguiendo una secuencia análoga a la del Ejemplo 10.2 partiendo de la 3,4-difluorobencilamida del ácido 3-fluoro-6-((E)-propenil)-pirazin-2-carboxílico.

Síntesis de 3,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-fluoro-6-((E)-propenil)-pirazin-2-carboxílico: Se reunieron 3-amino-6-bromo-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida (107,0 mg, 0,3092 mmol), ácido trans-1-propen-1-ilborónico (48,4 mg, 0,563 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (13,3 mg, 0,0163 mmol), 1,4-dioxano (3,00 mL, 38,4 mmol) y trietilamina (129,3 µL, 0,9275 mmol) y se calentaron a 65 °C durante 1,5 horas. Se añadieron 75 mL de acetato de etilo y se lavó con 75 mL de agua, 75 mL de bicarbonato de sodio acuoso, y 75 mL de salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 10-30 %:hexano, sílice). Se recogieron 90,3 mg de un sólido blancuzco (95 %). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,18 - 7,92 (m, 1 H), 7,26 - 7,05 (m, 3 H), 6,81 (dq, J = 6,8, 15,7 Hz, 1 H), 6,52 (dq, J = 1,7, 15,7 Hz, 1 H), 4,62

(d, J = 6,3 Hz, 2 H), 1,98 (dd, J = 1,7, 6,8 Hz, 3 H).

Síntesis del Ejemplo 10.7: 3-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6-propilpirazin-2-carboxamida: Se reunieron el Ejemplo 10.6 (102,3 mg, 0,1882 mmol), paladio al 10 % sobre carbón (húmedo, 24,4 mg, 0,0115 mmol) en un vial, se extrajo el aire, y se enjuagó con descarga de hidrógeno. Se añadieron metanol (2,00 mL) y cloruro de metileno (1,00 mL) y se calentó bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 4 horas. Se añadió una segunda porción de paladio al 10 % sobre carbón (húmedo, 40 mg) y se calentó durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-6 %:cloruro de metileno). Se recogieron 49,2 mg de un sólido blanco (48 %). ES (+) MS m/e = 546,3 (M+1). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8,83 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,40 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,88 - 7,79 (m, 2 H), 7,24 - 6,97 (m, 5 H), 5,98 (br. s., 2 H), 4,87 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,56 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,69 - 2,58 (m, 2 H), 1,70 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

La síntesis del Ejemplo 10.8 se logró siguiendo una secuencia análoga a la del Ejemplo 10.2 partiendo de la [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-fluoro-6-(3-metoxi-prop-1-inil)-pirazin-2-carboxílico.

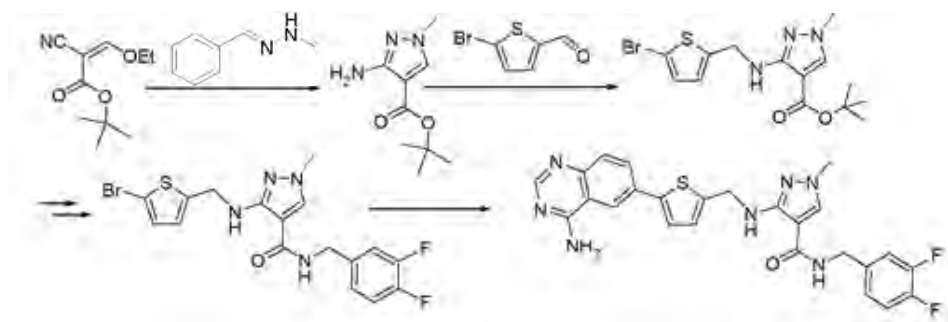
Síntesis de [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-fluoro-6-(3-metoxi-prop-1-inil)-pirazin-2-carboxílico: Se agitaron (S)-6-bromo-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-fluoropirazin-2-carboxamida (59,6 mg, 0,165 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (13,6 mg, 0,0166 mmol), y yoduro de cobre(I) (4,8 mg, 0,025 mmol) en acetonitrilo (3,30 mL, 63,2 mmol), trietilamina (69,2 µL, 0,496 mmol), y metil propargil éter (55,9 µL, 0,662 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 10 minutos. Después del enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-50 %:hexano, sílice). Se recogieron 38,3 mg de un aceite rojizo (66 %). ES (+) MS m/e = 350,2 (M+1); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 8,46 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,25 - 7,10 (m, 3 H), 5,25 (quintete, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).

La síntesis del Ejemplo 10.9 se logró siguiendo una secuencia análoga a la del Ejemplo 10.2 partiendo de la [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-ciano-pirazin-2-carboxílico.

Síntesis de [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-ciano-pirazin-2-carboxílico: Se reunieron (S)-3-amino-6-bromo-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida (200,5 mg, 0,5614 mmol), cianuro de zinc (136,6 mg, 1,163 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (47,9 mg, 0,0586 mmol), y N-metilpirrolidinona (4,0 mL, 42 mmol) y se calentaron en un reactor de microondas a 125 °C durante 15 minutos. La reacción se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Los lavados orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, agua, y después salmuera. Se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron, y se purificaron por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-25 %:hexano, sílice). Por evaporación de fracciones se obtuvieron 106,3 mg de un polvo blanco (62 %). ES (+) MS m/e = 304,1 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,78 (br. s., 1H), 8,45 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,04 - 7,25 (m, 3H), 5,80 (br. s., 1H), 5,15 (quintete, J = 7,18 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 6,80 Hz, 3H).

El Ejemplo 10.10 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 10.2,

Ejemplo 11



Síntesis de (Z)-2-ciano-3-etoxiacrilato de terc-butilo: A una solución de ácido 2-cianoacético (5 g, 0,059 mol) y terc-butanol (5,2 g, 0,07 mmol, 1,2 equiv.) en MeCN/MeOH (1:1), se añadió DCC (12 g, 0,059 mmol, 1 equiv.) en porciones a 0 °C, y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró, y la capa orgánica se concentró por evaporador al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar 2-cianoacetato de terc-butilo 5,4 g (rendimiento: 65 %). Se añadió trietoximetano (17 g, 0,115 mol, 1,2 equiv.) a una solución de 2-cianoacetato de terc-butilo (13,5 g, 0,0957 mol) en 200 mL de Ac₂O. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante

15 h, y después se eliminó el disolvente a vacío para dar (Z)-2-ciano-3-etoxiacrilato de terc-butilo como un aceite rojo (16 g, 85 %).

Síntesis de 3-amino-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato de terc-butilo: Se disolvieron el compuesto (Z)-2-ciano-3-etoxiacrilato de terc-butilo (15 g, 76,14 mmol) y (E)-1-benciliden-2-metilhidrazina (referencia: Y. Xia, JMC, 1997, 40, 4372) (12,3 g, 91,8 mmol, 1,2 equiv.) en 200 mL de metanol, y se agitaron durante 3 horas a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 15 h, y después se añadieron 5 mL de ácido clorhídrico condensado. Finalmente se purificó la mezcla por gel de sílice para dar el producto, 5 g (rendimiento: 33 %) MS (M+H⁺): 198,1.

Síntesis de 3-((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 3-amino-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato de terc-butilo (1,4 g 7,0 mmol) en 5 mL de metanol, se añadió 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (1,6 g, 8,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas. Después, se añadieron 10 mL de metanol y NaBH₄ (266 mg, 7,0 mmol, 1,0 equiv.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria, y el residuo se purificó sobre gel de sílice para dar el producto (1,3 g, 49,4 %). MS (M+H⁺): 372,0.

Síntesis de 3-((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxamida: A una solución de 3-((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, crudo) en metanol y tetrahidrofurano (40 ml, 1/1), se añadieron hidróxido de sodio (4,0 g 0,1 mol) y 0,5 mL de agua con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas. Se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria, y se añadieron 30 mL de agua con agitación. El subproducto (5-bromotiofen-2-ilo) se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL×3). El pH de la solución acuosa se ajustó a 5, y se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3), se concentró para dar el ácido 3-((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxílico sin purificación adicional (0,3 g, 27 %). ESI-MS (M+H⁺): 316,0.

A una solución del crudo anterior (110 mg, 0,35 mmol) en 1,0 mL de DMF, se añadieron HATU (265 mg, 0,70 mmol, 2,0 equiv.) y DIPEA (250 mg, 1,75 mmol, 5,0 equiv.) con agitación. Después se añadió (3,4-difluorofenil)metanamina (50 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice para dar el producto (80 mg, 52,6 %). ESI-MS (M+H⁺): 441,0.

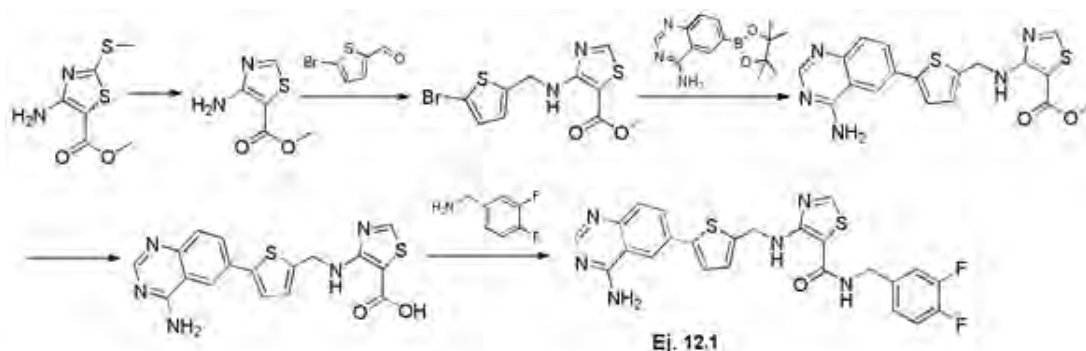
Ejemplo 11.1: Síntesis de 3-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxamida: Un matraz cargado con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina (45 mg, 0,16 mmol), 3-((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxamida (73 mg, 0,16 mmol, 1,0 equiv.), K₂CO₃ 2 M (45,6 mg, 0,32 mmol, 2,0 equiv.) y complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (13,4 mg, 1,6 mmol, 0,10 equiv.), se enjuagó con descarga de nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (10 mL) y se agitó la reacción a 90 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (38 mg, 45,4 %). ESI-MS (M+H⁺): 506,1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,65 (s, 1H) 8,58 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

El Ejemplo 11.2 se preparó de una manera similar al Ejemplo 11.1 a partir de fenilhidrazina.

El Ejemplo 11.3 se preparó de una manera similar al Ejemplo 11.1 a partir de 2-hidrazinilpiridina.

Los Ejemplos 11.4-11.5 se prepararon de una manera similar al Ejemplo 11.1.

Ejemplo 12



Síntesis de 4-aminotiazol-5-carboxilato de metilo: Se disolvió éster metílico del ácido 4-amino-2-metilsulfanil-tiazol-5-carboxílico (2,00 g, 9,79 mmol) en metanol (40 mL) (puede necesitar calentarse). Después se añadió polvo de zinc (3,84 g, 58,8 mmol) a la solución. Se añadió entonces a la reacción gota a gota cloruro de hidrógeno 3 M en MeOH (20 mL) durante un periodo de 10 min. Durante esta adición, tuvo lugar un rápido desprendimiento de gas, que pasó del matraz de reacción a un burbujeador de blanqueo para capturar el metanolol desprendido. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió zinc extra (1 g). La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla en agitación de Celite en 200 mL de Na₂CO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se filtró y los sólidos se lavaron con una cantidad mínima de MeOH. Se añadió agua (100 mL) al filtrado, y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a vacío. Se purificó el crudo por precipitación en éter para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,80 g, 52 %). LCMS: TR (tiempo de retención) 0,60 min. MH⁺ 159,00. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 6,99 (br. s., 2H), 3,73 (s, 3H).

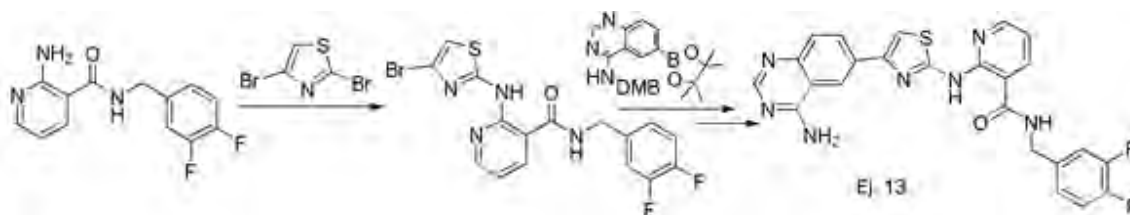
Síntesis de 4-((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)tiazol-5-carboxilato de metilo: A una solución de éster metílico del ácido 4-amino-tiazol-5-carboxílico (500 mg, 3,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se añadieron 5-bromo-tiofeno-2-carbaldehído (906 mg, 4,74 mmol) y ácido acético (0,180 mL, 3,16 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,34 g, 6,32 mmol). Después se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se sofocó la reacción con agua, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se purificó por HPLC para dar el producto como un polvo blanco (0,346 g). LCMS: TR 1,76 min; MH⁺ 333,00, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 7,55 (t, J = 6,27 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 4,66 - 4,84 (m, 2H), 3,74 (s, 3H).

Síntesis de 4-((5-bromotiofen-2-il)metil)amino)tiazol-5-carboxilato de metilo: A una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-ilamina (163 mg, 0,000600 mol) y éster metílico del ácido 4-[(5-bromo-tiofen-2-il)metil]-amino]-tiazol-5-carboxílico (200 mg, 0,0006 mol) en DMSO (3 mL), se añadieron complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (49,0 mg, 0,0600 mmol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M (2 mL, 2,0 mmol). Después de degasificación durante 5 minutos, la reacción se calentó en microondas a 90 °C durante 10 min. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua (5 veces). Después se secó la capa orgánica y se concentró. Se purificó el crudo por TLC preparativa para dar el producto 9,3 (91 mg, 40 %). LCMS: TR 1,05 min; MH⁺ 398,20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,88, 8,66 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 4,85 - 4,96 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

Síntesis de ácido 4-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)tiazol-5-carboxílico: A una solución de éster metílico del ácido 4-[(5-(4-amino-quinazolin-6-il)-tiofen-2-il)metil]-amino]-tiazol-5-carboxílico (90 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL), se añadió hidróxido de litio 1,0 M en agua (0,7 mL, 0,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío, el residuo se enfrió a 0 °C, después se acidificó con HCl a pH = 1. Se recogió el crudo en EtOAc y se lavó con solución de salmuera acidificada. La capa orgánica se separó después, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto (84 mg, 97 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 12.1: Síntesis de 4-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)tiazol-5-carboxamida: Una solución de ácido 4-[(5-(4-amino-quinazolin-6-il)-tiofen-2-il)metil]-amino]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,17 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,4 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (87,26 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió 3,4-difluoro-bencilamina (0,02468 mL, 0,21 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y después con agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar el producto como un polvo amarillo claro (18 mg, 21 %). LCMS: TR 1,21 min; MH⁺ 509,10; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (br. s., 2H), 8,90 - 9,01 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,44 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,47 - 7,61 (m, 1H), 7,22 - 7,44 (m, 2H), 6,98 - 7,19 (m, 2H), 4,73 - 4,95 (m, 2H), 4,34 (d, J = 5,27 Hz, 2H).

Ejemplo 13. Síntesis de 2-(4-(4-aminoquinazolin-6-il)tiazol-2-ilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-nicotinamida

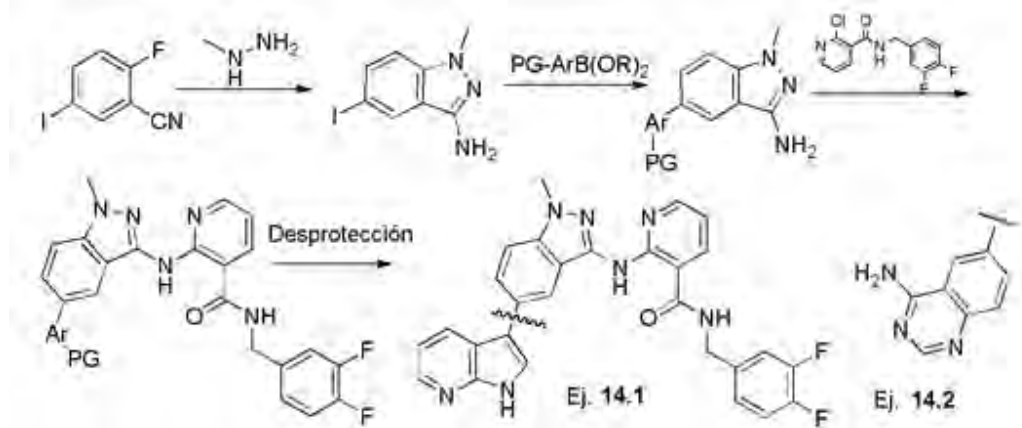


A una mezcla de 2-amino-N-(3,4-difluoro-bencil)-nicotinamida (0,500 g, 1,90 mmol), 2,4-dibromo-tiazol (0,508 g, 2,09 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL, 190 mmol), se añadió fosfato de potasio (605 mg, 2,85 mmol) y una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (90 mg, 0,09 mmol) y xantphos (130 mg, 0,23 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después se calentó la reacción en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso, después con agua. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró. Se purificó el crudo por columna (gradiente de EtOAc/DCM) para dar el producto deseado 2-(4-bromotiazol-2-ilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida como un polvo amarillo claro (380 mg, 47 %), LCMS: 1,88 min; MH⁺ 425,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 9,57 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 1,63, 4,89 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 6,98 - 7,28 (m, 5H), 4,55 (d, J = 6,02 Hz, 2H).

A una suspensión de 2-(4-bromo-tiazol-2-ilamino)-N-(3,4-difluoro-bencil)-nicotinamida (3.1, 100 mg, 0,0002 mol), (2,4-dimetoxi-bencil)-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-quinazolin-4-il]-amina (198 mg, 0,000470 mol) en 1,4-dioxano (4,00 mL, 0,0512 mol), se añadió una solución de carbonato de potasio (97,5 mg, 0,000705 mol) en agua (1,00 mL, 0,0555 mol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (41 mg, 0,000035 mol). Se desgasificó durante otros 5 min. La reacción se calentó a 130 °C en microondas (alta energía) durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso y después con agua. Después se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el crudo por TLC preparativa para dar 35 mg del producto deseado 3.2 (con pureza de aproximadamente 80 % en base a LCMS) el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 1,55 min; MH⁺ 640,30.

Una suspensión de N-(3,4-difluoro-bencil)-2-{4-[4-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-quinazolin-6-il]-tiazol-2-ilamino}-nicotinamida (3.2, 25 mg, 0,039 mmol) en ácido trifluoroacético (1,5 mL, 19 mmol) y cloruro de metileno (0,5 mL). La reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Después se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar 2-(4-(4-aminoquinazolin-6-il)tiazol-2-ilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (Ejemplo 13) como un polvo amarillo claro (2,9 mg, 15 %). LCMS: TR 1,25 min; MH⁺ 490,20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 9,63 (t, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,89, 1,63 Hz, 2H), 8,43 (dd, J = 8,03, 1,76 Hz, 1H), 7,64 - 7,91 (m, 2H), 7,01 - 7,26 (m, 4H), 4,57 (d, 2H).

Ejemplo 14



Síntesis de 5-yodo-1-metil-1H-indazol-3-amina: Una mezcla de 2-fluoro-5-yodo-benzonitrilo (2,00 g, 8,097 mmol) y N-metilhidrazina (4,308 mL, 80,97 mmol) en 1-butanol (50,0 mL), se agitó de 100 °C a 110 °C durante 2 h. La reacción se enfrió después y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después con NaHCO₃ acuoso, y después con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se precipitó el crudo en éter/hexano para dar el producto como un polvo blancuzco (1,66 g, 75 %). LCMS: TR 1,05 min; MH⁺ 274,00. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,51, 8,78 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,70 (s, 3H) (Ref. JMC, 2007, 50, 1584-97).

Síntesis de 1-metil-5-(1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)-1H-indazol-3-amina: Una mezcla de 1-bencenosulfonyl-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)-1H-indazol-3-ilamina (600,0 mg, 1,56 mmol) y 5-yodo-1-metil-1H-indazol-3-ilamina (26,4 mg, 1,561 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,00 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1,00 mL). Se desgasificó durante otros 5 min. Se añadió el complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (128 mg, 0,156 mmol). Después se selló el vial de reacción y se calentó en un reactor de microondas a 90 °C durante 10 min. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua (5 veces). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el

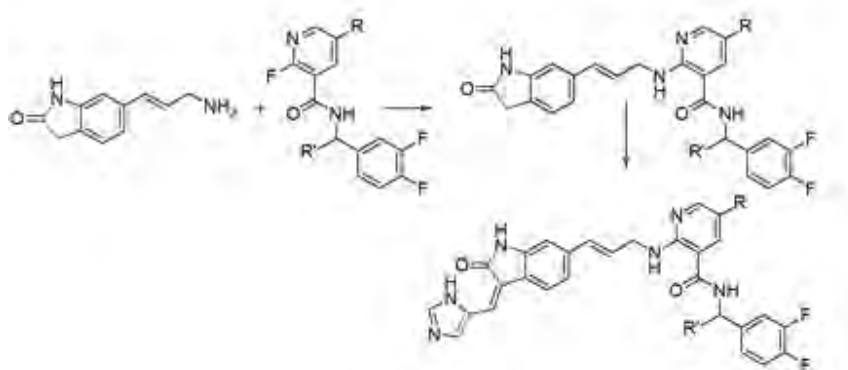
crudo por ISCO (DCM + NH₃ 2 M 1 %-5 % en MeOH) para dar el producto como un polvo amarillo claro (350 mg, 56 %). LCMS: TR 1,31 min; MH⁺ 404,20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 - 8,52 (m, 2H), 8,02 - 8,26 (m, 4H), 7,68 - 7,80 (m, 2H), 7,56 - 7,68 (m, 2H), 7,34 - 7,50 (m, 2H), 5,34 - 5,72 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

5 Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-(1-metil-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-yl)-1H-indazol-3-ilamino)nicotinamida: A una mezcla de 2-cloro-N-(3,4-difluorobencil)-nicotinamida (100,0 mg, 0,35 mmol), en 1,4-dioxano (5,0 mL) se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (32,4 mg, 0,035 mmol) y xantphos (49,1 mg, 0,085 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, seguido por calentamiento a 150 °C durante 1 hora en microondas. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se purificó por TLC preparativa (DCM + NH₃ 2 M al 5 % en MeOH) para dar 117 mg (51 %) del producto. LC-MS: TR 1,55 min; MH⁺ 650,30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 9,37 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 1,51, 4,77 Hz, 1H), 8,13 - 8,30 (m, 6H), 8,03 (s, 1H), 7,75 - 7,84 (m, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 2H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 7,34 - 7,48 (m, 3H), 7,22 (ddd, J = 2,38, 4,27, 6,40 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 4,89, 7,65 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H).

El Ejemplo 14.1 se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 5.7 utilizando carbonato de potasio con inyector de metanol. (40 %).

15 Ejemplo 14.2 se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 14.1 a partir de N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina.

Ejemplo 15



20 Síntesis de (E)-N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(2-oxoindolin-6-il)alilamino)-nicotinamida: Una mezcla de (E)-6-(3-aminoprop-1-enil)indolin-2-ona (ref. Lind, K.E., WO2008005457) (1,0 g, 0,0053 mol), N-(3,4-difluorobencil)-2-fluoro-nicotinamida (1,4 g, 0,0053 mol) y carbonato de cesio (2,6 g, 0,0080 mol) en sulfoxido de dimetilo (50 mL, 0,7 mol), se calentó a 130 °C. La LC-MS demostró la formación del producto deseado (1,09 min, ES⁺/435,20). Se enfrió a temperatura ambiente y se trató con EtOAc y agua. Se secó sobre MgSO₄. Se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc 0-100 % en DCM y se siguió después con metanol 0-20 % en DCM para dar el producto deseado (1,1 g, 48 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,08 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 2H), 7,09 - 7,22 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 1,51, 7,93 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 15,86 Hz, 1H), 6,26 - 6,39 (m, 1H), 4,42 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 5,67 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H).

30 Ejemplo 15.1: Síntesis de 2-((E)-3-((Z)-3-((1H-imidazol-5-il)metileno)-2-oxoindolin-6-il)alilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida: Una mezcla de (E)-N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(2-oxoindolin-6-il)alilamino)nicotinamida (1,1 g, 0,0025 mol), piperidina (0,50 mL, 0,0051 mol) y etanol (10 mL, 0,2 mol), se calentó hasta una solución y después se añadió 1H-imidazol-5-carbaldehído (290 mg, 0,0030 mol) y se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron y se purificaron en columna de gel de sílice con MeOH 0-20 % en EtOAc para dar el producto deseado como un sólido anaranjado (0,51 mg, 39 %). MH⁺: 513,20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,69 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,83 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,76, 4,83 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,82, 7,78 Hz, 2H), 7,80 (br. s., 1H), 7,61 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,29 - 7,46 (m, 2H), 7,13 - 7,23 (m, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 1H), 6,89 (br. s., 1H), 6,63 (dd, J = 4,77, 7,65 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 15,94 Hz, 1H), 6,33 - 6,47 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,09 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,21 Hz, 1H).

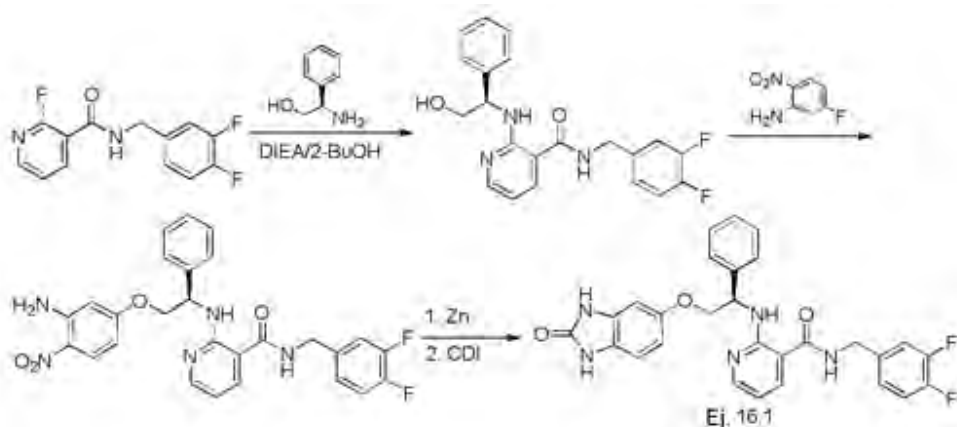
40 Síntesis de (S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)nicotinamida: Se agitó 2-amino-N-[(S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-trifluorometil-nicotinamida (330 mg, 0,96 mmol) en ácido fluorhídrico 30 M en piridina (3 mL, 90 mmol) en un vial PTFE. Se enfrió en un baño de hielo y se añadió nitrito de sodio (76 mg, 1,1 mmol). Se agitó en un baño de hielo

durante 15 min. La LC-MS demostró una conversión completa (1,65 min, ES+/349,2). Se sofocó con agua con enfriamiento, y se extrajo con 50 mL de EtOAc. Se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. Se purificó con una columna corta de gel de sílice con EtOAc para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (dd, J = 2,64, 8,69 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 6,89 - 7,17 (m, 4H), 5,18 (dt, 1H), 1,52 (d, J = 6,80 Hz, 3H).

- 5 Síntesis de (S,E)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(3-(2-oxoindolin-6-il)alilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida: Se preparó por el mismo procedimiento que la (E)-N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(2-oxoindolin-6-il)alilamino)nicotinamida. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,34 (s, 1H), 9,07 (d, J = 7,47 Hz, 1H), 8,94 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 0,88, 2,26 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,07 Hz, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,65 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 1,38, 7,65 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 15,94 Hz, 1H), 6,32 (dt, J = 5,77, 15,94 Hz, 1H), 5,06 - 5,16 (m, 1H), 4,20 - 4,27 (m, 2H), 3,43 (s, 2H); MH^+ : 517,3.

Los Ejemplos 15.2-15.22 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 15.1.

Ejemplo 16.1: (R)-N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)-1-feniletilamino)nicotinamida:



- 15 Una mezcla de 2-fenilglicinol (1,0 g, 7,29 mmol), N-(3,4-difluorobencil)-2-fluoronicotinamida (1,94 gramos, 7,29 mmol), 2-butanol (20 mL), y DIEA (3,81 mL, 21,87 mmol), se calentó con agitación a 110 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió después a reparto entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo, y los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2) para dar (R)-N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)nicotinamida como 1,5 gramos (69,89 %) de un aceite anaranjado. E/S MS m/e = 384,14 ($M + 1$).

- 20 Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó con (R)-N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)nicotinamida (2,79 gramos, 7,29 mmol) y DMF (25 mL). A la solución en agitación se añadió después hidruro de sodio (321 mg, 8,02 mmol) y 5-fluoro-2-nitroanilina (1,78 gramos, 11,49 mmol). El matraz de reacción se cerró y se puso en atmósfera de nitrógeno, después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Al término, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con acetato de etilo, y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM, 100 %) para dar (R)-2-(2-(3-amino-4-nitrofenoxi)-1-feniletilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida como 1,13 gramos (29,8 %) de un aceite amarillo. E/S MS m/e = 520,17 ($M + 1$).

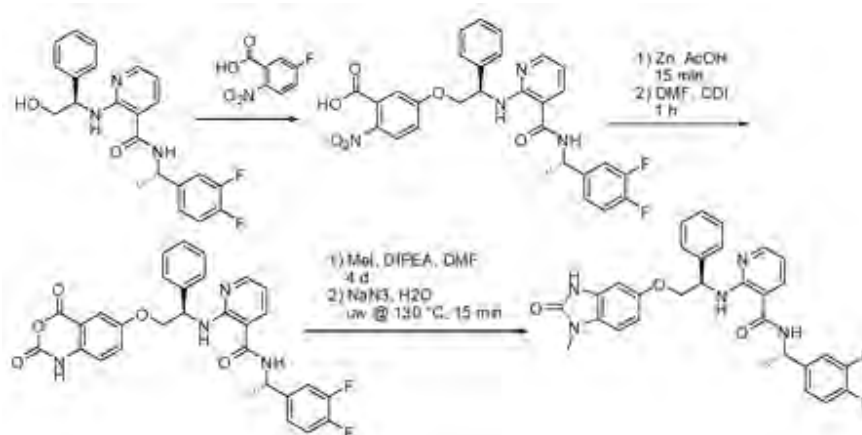
- 30 Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó con (R)-2-(2-(3-amino-4-nitrofenoxi)-1-feniletilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (1,13 gramos, 21,7 mmol), alcohol isopropílico (40 mL), metanol (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N (21,7 mL, 21,7 mmol). A la solución en agitación se añadió entonces polvo de zinc (2,83 gramos, 43,53 mmol) en porciones. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Al término, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y acetato de etilo (160 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente. El precipitado resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con abundante acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron después con una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido por salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se filtró el extracto orgánico y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar (R)-2-(2-(3,4-diaminofenoxi)-1-feniletilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida como 840 miligramos (79 %) de un aceite amarillo. E/S MS m/e = 490,20 ($M + 1$).

Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con (R)-2-(2-(3,4-diaminofenoxi)-1-feniletilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida (840 mg, 1,72 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (309 mg, 1,91 mmol) y DMF (6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 horas. Al término, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2) para dar (R)-N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)-1-feniletilamino)nicotinamida (Ejemplo 16.1, 32 mg, 3,6 %) de un sólido blancuzco. E/S MS m/e = 516,18 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 4,18 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 5,48 (s, 1H), 6,61 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,23 (t, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (d, 1H).

El Ejemplo 16.2 se preparó siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 16.1 a partir de aminoetanol.

Los Ejemplos 16.3-16.12 se prepararon usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16.1.

Ejemplo 16.13. N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-((R)-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)-1-feniletilamino)nicotinamida:



Ácido 5-((R)-2-{3-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino}-2-fenil-etoxi)-2-nitro-benzoico: Se disolvieron N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-nicotinamida (205 mg, 0,515 mmol), y ácido 5-fluoro-2-nitro-benzoico (166 mg, 0,894 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,1 mL). Se añadió hidruro de sodio al 60 % en dispersión en aceite mineral (108 mg, 2,70 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La reacción burbujeó, se volvió turbia, después se volvió roja y límpida. La reacción se monitorizó por LCMS. Después de 1 hora, la reacción requirió la adición de un segundo lote de hidruro de sodio en aceite mineral. Posteriormente se sofocó la reacción con agua, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo con 75 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-100 %:hexano, gel de sílice). Se recogieron 258 mg de un sólido amarillo (89 %). ES (+) MS m/e = 563,2 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) desplazamiento 8,94 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,16 - 7,51 (m, 10H), 6,67 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,56 - 5,68 (m, 1H), 5,14 (quintete, J = 7,18 Hz, 1H), 4,39 - 4,60 (m, 2H), 1,44 (d, J = 7,18 Hz, 3H).

N-[(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-2-[(R)-2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-iloxi)-1-fenil-etilamino]-nicotinamida: Se agitaron ácido 5-((R)-2-{3-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino}-2-fenil-etoxi)-2-nitro-benzoico (258 mg, 0,459 mmol), polvo de zinc (307 mg, 4,69 mmol), y ácido acético (4,5 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. Se enjuagó cuidadosamente el filtrante con acetato de etilo, y los lavados orgánicos reunidos se evaporaron a sequedad. Se recogieron 0,246 g de un sólido amarillo. El material crudo, ácido 2-amino-5-((R)-2-{3-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino}-2-fenil-etoxi)-benzoico, se usó sin purificación adicional. ES (+) MS m/e = 533,2 (M+1).

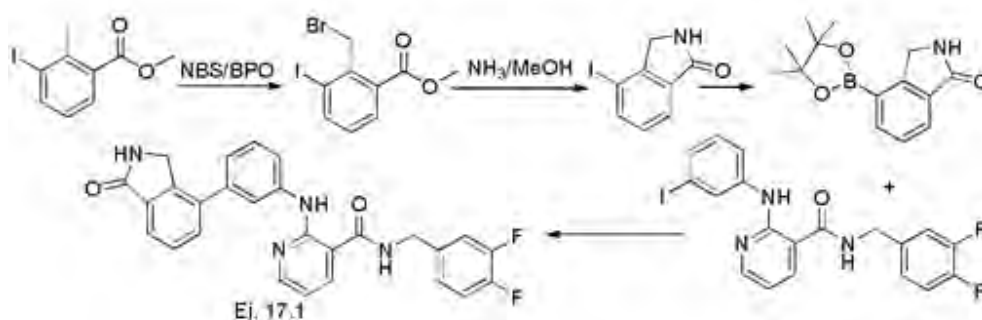
Se disolvió ácido 2-amino-5-((R)-2-{3-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino}-2-fenil-etoxi)-benzoico (246 mg, 0,463 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió N,N-carbonildiimidazol (90,0 mg, 0,555 mmol), se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La reacción se monitorizó por LCMS y se demostró que era incompleta. Por lo tanto, se añadió más N,N-carbonildiimidazol (38 mg) y la reacción se completó. Se añadieron 75 mL de acetato de etilo y se lavó con 75 mL de bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-70 %:hexano, sílice). Se recogieron 155 mg de un polvo amarillo (60 %). ES (+) MS m/e = 559,2 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 7,73 (br. s., 1H),

7,63 (dd, J = 1,32, 7,74 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,18 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,04 - 7,22 (m, 3H), 6,97 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 6,52 - 6,63 (m, 1H), 6,27 (br. s., 1H), 5,70 (q, J = 6,04 Hz, 1H), 5,23 (quintete, J = 6,99 Hz, 1H), 4,40 - 4,51 (m, 1H), 4,25 - 4,40 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 1,57 (d, J = 6,80 Hz, 3H).

- 5 N-((S)-1-(3,4-Difluorofenil)etil)-2-((R)-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)-1-feniletilamino)nicotinamida: Se disolvió N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-[(R)-2-(2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-iloxi)-1-fenil-etilamino]-nicotinamida (155 mg, 0,278 mmol) en N,N-dimetilformamida (7,0 mL). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (193 µL, 1,11 mmol) seguido por yoduro de metilo (69,1 µL, 1,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después se añadieron yoduro de metilo adicional (10 µL) y N,N-diisopropiletilamina (28 µL) y se agitó durante 24 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (75 mL) y se lavó con 10
75 mL de agua, y 75 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se recogieron 170 mg de una espuma amarilla, identificada como N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-[(R)-2-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-iloxi)-1-fenil-etilamino]-nicotinamida, y se llevó el material crudo a la siguiente etapa.

- 15 Se agitaron N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-[(R)-2-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-iloxi)-1-fenil-etilamino]-nicotinamida (170 mg, 0,297 mmol) y azida de sodio (116 mg, 1,78 mmol) en agua (4,0 mL) y se calentaron en un microondas a 130 °C durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por HPLC Gilson. Se recogieron 3,0 mg de N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-((R)-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)-1-feniletilamino)nicotinamida como un polvo blanco como la sal doble de TFA. ES (+) MS m/e = 544,2 (M+1). ¹H NMR (300
20 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,91 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 2,64, 7,55, 11,71 Hz, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,11 - 7,29 (m, 4H), 6,86 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,52 (dd, J = 2,40, 7,30 Hz, 1H), 5,42 - 5,54 (m, 1H), 5,09 (quintete, J = 7,27 Hz, 1H), 4,17 (tt, J = 5,15, 9,96 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,18 Hz, 3H).

Ejemplo 17.1: N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(1-oxoisindolin-4-il)fenilamino)-nicotinamida



- 25 A una solución de ácido 3-yodo-2-metilbenzoico (10 gramos, 38,16 mmol) en diclorometano (20 mL) y metanol (5 mL), se añadió gota a gota TMS-diazometano 2,0 M en hexano (38,16 mL, 76,32 mmol). La reacción fue completa cuando permaneció el color amarillo intenso, y todos los disolventes se eliminaron para dar 3-yodo-2-metilbenzoato como un aceite amarillo (10,53 g, 100 %) sin purificación adicional. E/S MS m/e = 277 (M + 1).
- 30 Una solución de 3-yodo-2-metilbenzoato de metilo (10,53 gramos, 38,16 mmol) en tetracloruro de carbono (100 mL), se agitó a temperatura ambiente hasta que fue homogénea. Después se añadieron a esta mezcla peróxido de benzoilo (184,8 mg, 0,763 mmol) y N-bromosuccinamida (6,79 gramos, 38,16 mmol). Se calentó la solución de reacción a reflujo durante 16 horas. Al término, se filtró la N-bromosuccinamida procedente de la solución a través de una frita de filtro medio. Todos los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar 2-(bromometil)-3-yodobenzoato de metilo (9,45 g, 70 %) como un sólido marrón amarillento. E/S MS m/e = 354,88 (M + 1).
- 35 A una solución del 2-(bromometil)-3-yodobenzoato de metilo obtenido (9,45 gramos, 26,71 mmol), en metanol (30 mL), se añadió amoníaco 7 N en metanol (100 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se observó la formación de un precipitado. Se recogieron los precipitados y se lavaron con diclorometano, dando 4-yodoisindolin-1-ona (2,99 g, 43,2 %) como un sólido blanco. E/S MS m/e = 260 (M + 1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,74 (s, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,77 (s, 1H).
- 40 Una mezcla de 4-yodoisindolin-1-ona (500 mg, 1,93 mmol), Bis(pinacolato)diboro (538 mg, 2,12 mmol), dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) (157,6 mg, 0,193 mmol), acetato de potasio (663 mg, 6,76 mmol), y N,N-dimetilformamida (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de

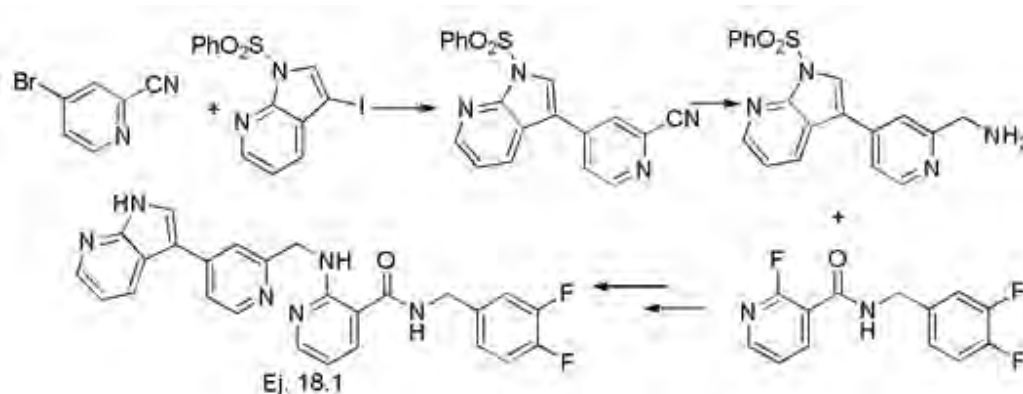
reacción se usó sin tratamiento adicional en la siguiente reacción de Suzuki. E/S MS m/e = 260 (M + 1).

Una mezcla del producto anterior (181,3 mg, 0,700 mmol), N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-yodofenilamino)nicotinamida (295 mg, 0,634 mmol), dicloruro de Bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (52 mg, 0,0634 mmol), bicarbonato de sodio 1,2 M (1,58 mL, 1,90 mmol), y N,N-dimetilformamida (15 mL), se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC para dar N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(1-oxoisindolin-4-il)fenilamino)nicotinamida (Ejemplo 17.1) (20 mg, 6 %) como un sólido blancuzco. E/S MS m/e = 471,47 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,48 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,41 (t, 3H), 7,59 (d, 3H), 7,68 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,37 (t, 1H), 10,95 (s, 1H).

El Ejemplo 17.2 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17.1 a partir de N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-yodo-4-metilfenilamino)nicotinamida y 4-yodoisindolin-1-ona.

El Ejemplo 17.3 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17.1 a partir de N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-yodofenilamino)nicotinamida y 8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (Preparado siguiendo el procedimiento descrito en la referencia: Sun, Q., et. al., WO 2006138695).

Ejemplo 18.1: 2-((4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-ilmetil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida



Se calentó una mezcla de 4-bromopiridin-2-carbonitrilo (4,0 gramos, 21,85 mmol), Bis(pinacolato)diboro (6,11 gramos, 24,04 mmol), dicloro(bis-difenilfosfina)paladio (II) (1,78 gramos, 2,185 mmol), acetato de potasio (7,51 gramos, 76,47 mmol), y N,N-dimetilformamida (60 mL) en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 4 horas. Al término, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo. Después se sometió la mezcla a reparto entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio, se recogió la fase orgánica y se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se filtró y se evaporó para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (4,5 g, 89 %) como un sólido marrón. E/S MS m/e = 231,07 (M + 1).

Se calentó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (2,51 gramos, 5,91 mmol), yodoazaindol (3,49 gramos, 9,09 mmol), dicloro(bis-difenilfosfina)paladio (II) (742 mg, 0,909 mmol), bicarbonato de sodio 1,2 M (22,72 mL, 27,27 mmol), y N,N-dimetilformamida (45,5 mL) a 90 °C bajo nitrógeno durante 3 horas. Al término la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 97:3) para dar 1,77 gramos (55,3 %) de un sólido de color melocotón. E/S MS m/e = 361 (M + 1).

Un matraz con agitador Parr se cargó con 4-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinonitrilo (1,10 gramos, 2,805 mmol), metanol (30 mL), HCl concentrado (3 mL), y paladio al 10 % sobre carbón (cucharada). Se colocó en el aparato Parr y se dejó reaccionar a 241,3 kPa durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se lavó con metanol. Se evaporaron los compuestos orgánicos a presión reducida, y se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. Se obtuvo la (4-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)metanamina (820 mg, 73,2 %) como un sólido blanco. E/S MS m/e = 365 (M + 1).

El Ejemplo 18.1 fue preparado siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 7.1, a partir de (4-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)metanamina y N-(3,4-difluorobencil)2-fluoronicotinamida.

Ejemplo 19

Ejemplo 19.1: (S)-2-(2-(1H-indol-6-iloxi)etilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida: A una mezcla de 6-hidroxiindol (1,0 g, 0,0075 mol) y éster t-butilico del ácido (2-hidroxi-etil)carbámico (2, 1,453 g, 0,009012 mol) en THF (20 mL, 0,2 mol) se añadió trifenilfosfina (2,955 g, 0,01126 mol) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,218 mL, 0,01126 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó el crudo con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. Se concentró el filtrado. Se purificó el crudo por cromatografía en columna ISCO (EtOAc/hexano, gradiente) para dar 0,55 g del producto deseado, éster terc-butílico del ácido [2-(1H-Indol-6-iloxi)-etil]-carbámico. LCMS: TR 1,51 min; MH⁺ 277,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (br. s., 1H), 7,39 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 1H), 6,99 (t, J = 5,40 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,26, 8,53 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 2,01 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 6,02 Hz, 2H), 3,27 - 3,32 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

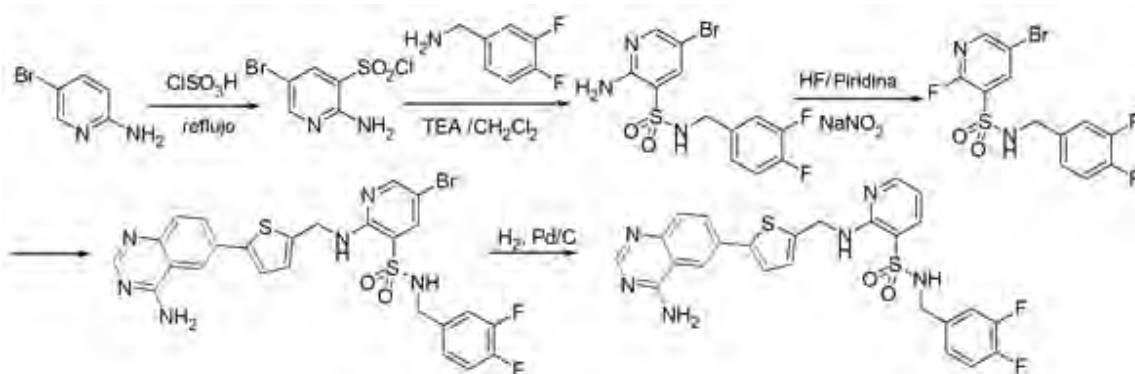
A una mezcla de éster terc-butílico del ácido [2-(1H-Indol-6-iloxi)-etil]-carbámico (500 mg, 0,002 mol) en 1,4-dioxano (9 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (4 mL, 0,004 mol), se calentó a 40 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el crudo (370 mg) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 0,71 min; MH⁺ 177,20.

A una mezcla de hidrocloruro de 2-(1H-Indol-6-iloxi)-etilamina crudo (4, 100,0 mg, 0,4702 mmol) en 1-butanol (5 mL, 0,05 mol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,2457 mL, 1,410 mmol). Se agitó durante 5 min, después se añadió N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-nicotinamida (5, 131,8 mg, 0,4702 mmol). La reacción se mantuvo a reflujo a 125 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el crudo por HPLC seguido por TLC preparativa (DCM + NH₃ al 2 %/MeOH 2 M) para dar el producto deseado, (S)-2-(2-(1H-indol-6-iloxi)etilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida como un polvo blanco (110 mg, 54 %). LCMS: TR 1,49 min; MH⁺ 437,20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (br. s., 1H), 8,79 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,88, 7,66 Hz, 1H), 7,29 - 7,49 (m, 3H), 7,22 (ddd, J = 2,38, 4,33, 6,34 Hz, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 6,93 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 6,57 - 6,67 (m, 2H), 6,31 (t, J = 2,13 Hz, 1H), 5,12 (quintete, J = 7,15 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 3,63 - 3,85 (m, 2H), 1,44 (d, J = 7,03 Hz, 3H).

Ejemplo 19.2: (S,Z)-2-(2-(3-((1H-imidazol-5-il)metileno)-2-oxoindolin-6-iloxi)etilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida: A una solución de N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-[2-(1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-nicotinamida (100 mg, 0,20 mol) en acetonitrilo (3,0 mL), se añadió ácido acético (0,3 mL) y Bu₄N-oxona (0,18 g, 2,2 equiv., FW 355,53). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el crudo por HPLC para dar 24 mg (20 %) del producto deseado, N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-nicotinamida. LCMS: TR 1,11 min; MH⁺ 453,20.

Una solución de N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-nicotinamida (7, 20 mg, 0,00004 mol), 1H-imidazol-5-carbaldehído (5,1 mg, 0,053 mmol) y piperidina (0,0087 mL, 0,088 mmol) en etanol (1 mL, 0,02 mol), se mantuvo a reflujo a 80 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el crudo por HPLC para dar el producto deseado, (S,Z)-2-(2-(3-((1H-imidazol-5-il)metileno)-2-oxoindolin-6-iloxi)etilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida (3,7 mg, 15 %). LCMS: TR 0,98 min; MH⁺ 531,20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,47 (br. s., 1H), 8,22 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,27 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (br. s., 1H), 6,66 (td, J = 3,14, 4,58 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,08 - 4,20 (m, 2H), 3,76 (br. s., 2H), 1,44 (d, J = 7,28 Hz, 3H).

Ejemplo 20



Ejemplo 20.1: 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-sulfonamida: A

una solución enfriada de ácido clorosulfónico (58 mL) bajo agitación vigorosa se añadió 5-bromo-2-piridinamina (4,3 g, 25 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo durante 16 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (100 g) con agitación vigorosa. El precipitado amarillo resultante se recogió por filtración con succión, se lavó con agua fría y éter de petróleo para proporcionar cloruro de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo como un sólido amarillo claro (5,0 g, rendimiento: 74 %). ESI-MS (M+H⁺): 272,8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,12 (br, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

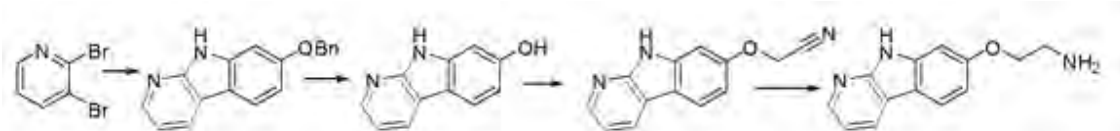
A una solución de cloruro de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo (4,08 g, 15,0 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 mL) se añadieron lentamente (3,4-difluorofenil)metanamina (2,15 g, 15,0 mmol) y trietilamina (5,8 mL, 45,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y la mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar 2-amino-5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-sulfonamida como un sólido rosa (2,32 g, rendimiento: 40 %). ESI-MS (M+H⁺): 377,8; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,21 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 1H), 5,71 (br, 2H), 5,38 (t, 1H), 4,09 (d, 2H).

Se añadió nitrito de sodio (464 mg, 6,7 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 2-amino-5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-sulfonamida (2,10 g, 5,6 mmol) en una mezcla de HF/piridina (40 mL) en un recipiente de reacción de polietileno, enfriado a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó a 40-50 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado (20 g), se neutralizó con bicarbonato de sodio (pH=5), y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La fase orgánica reunida se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío para dar el producto, 5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)-2-fluoropiridin-3-sulfonamida, como un sólido marrón (1,2 g, rendimiento: 60 %). ESI-MS (M+H⁺): 382,8; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,42 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 5,42 (t, 1H), 4,26 (d, 2H).

La mezcla de 5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)-2-fluoropiridin-3-sulfonamida (1,20 g, 3,16 mmol), 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (1,61 g, 6,32 mmol, 2,0 equiv.) y NaHCO₃ (531 mg, 6,32 mmol, 2 equiv.) en n-pentanol (5 mL), se agitó a 130 °C durante 3 h, después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA=2:1) para dar el producto, 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-sulfonamida, como un sólido amarillo claro (680 mg, rendimiento: 36 %). ESI-MS (M+H⁺): 618,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,64 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (d, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,83 (br, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 7,03-7,00 (br, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,12 (d, 2H).

Ejemplo 20.2: 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-sulfonamida: Se hidrogenó 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-sulfonamida (50 mg, 0,16 mmol) en la presencia del catalizador Pd/C (25 mg) bajo 1 atmósfera de hidrógeno en metanol (100 mL) durante 24 h. Se separó por filtración el catalizador y se evaporó el disolvente, se precipitó en metanol para dar 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-sulfonamida como un sólido amarillo claro (20 mg, rendimiento: 47,0 %). ESI-MS (M+H⁺): 538,8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,38 (br, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27-7,13 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,73-6,69 (m, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,07 (d, 2H).

Síntesis de 2-(9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilo)etanamina, intermedio para el Ejemplo 21:



Una mezcla de 2,3-dibromopiridina (1,01 g, 4,27 mmol), 3-(benciloxi)anilina (0,93 g, 4,69 mmol, 1,1 equiv.), Pd(OAc)₂ (0,05 g, 0,22 mmol, 0,05 equiv.), PPh₃ (0,17 g, 0,43 mmol, 0,1 equiv.) y ^tBuONa (0,49 g, 5,12 mmol, 1,2 equiv.) en *o*-xileno (10 mL), se agitó en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 5 min. Después se calentó la mezcla a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se añadieron Pd(OAc)₂ (0,05 g, 0,22 mmol, 0,05 equiv.), PCy₃·HBF₄ (0,16 g, 0,43 mmol, 0,1 equiv.), DBU (1,30 g, 8,53 mmol, 2,0 equiv.) y DMA (10 mL) al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se desgasificó, se calentó de nuevo a 145 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después se disolvió en acetato de etilo (60 mL x4) mientras se calentaba a 40 °C-50 °C. La mezcla se lavó con agua (10 mL x 3) y salmuera (5 mL x 1) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando PE/EA (1/1) para dar 7-(benciloxi)-9H-pirido[2,3-b]indol como un sólido amarillo (440 mg, rendimiento: 38 %). LCMS (M+1⁺): 275,1. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,68 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,63-7,34 (m, 5H), 7,15 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05-6,91 (m, 1H), 5,22 (s, 2H).

Se disolvió 7-(benciloxi)-9H-pirido[2,3-b] (1,12 g, 4,09 mmol, 1,0 equiv.) en THF (30 mL) y MeOH (30 mL), después se añadió Pd/C (al 10 %, que contiene 70 % de H₂O) (1,73 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ durante

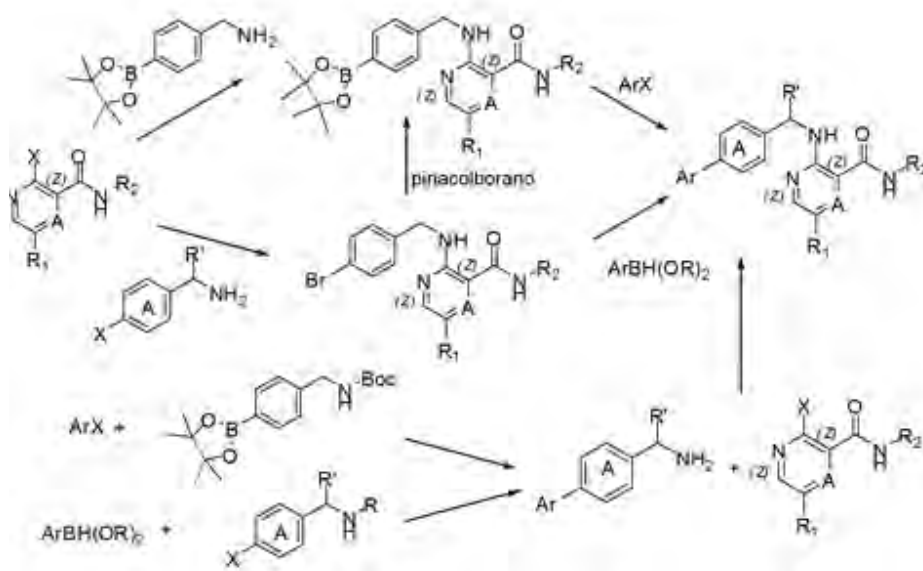
20 h a temperatura ambiente. Después se filtró la mezcla y se concentró para dar 9H-pirido[2,3-b]indol-7-ol como un sólido amarillo pálido (0,47 g, rendimiento: 63 %). ESI-MS ($M+1^+$): 185,2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,46 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H).

- 5 A una solución de 9H-pirido[2,3-b]indol-7-ol (211 mg, 1,15 mmol, 1,0 equiv.) en 2-butanona (6 mL) se añadieron BrCH_2CN (206 mg, 1,72 mmol, 1,5 equiv.), K_2CO_3 (318 mg, 2,30 mmol, 2,0 equiv.) y KI (20 mg, 0,12 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después se añadió H_2O (5 mL). Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc (30 mL), se lavó con H_2O (5 mL x2), se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) para dar 2-(9H-pirido[2,3-b]indol-7-iloxi)acetonitrilo como un sólido blanco (110 mg, rendimiento: 45 %). LCMS ($M+H^+$): 224,0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,84 (s, 1H), 8,41-8,34 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 5,28 (s, 2H).

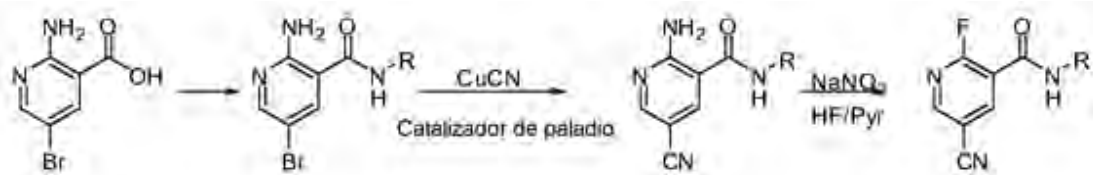
A una solución de 2-(9H-pirido[2,3-b]indol-7-iloxi)acetonitrilo (70 mg, 0,32 mmol) en MeOH (20 mL) y THF (20 mL), se añadió Pd/C (al 10 %, que contiene 70 % de H_2O) (200 mg). Después la mezcla se agitó en atmósfera de H_2 durante 25 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar 2-(9H-pirido[2,3-b]indol-7-iloxi)etanamina como un sólido blanco. LCMS ($M+1^+$): 228,1

- 15 Los Ejemplos 21-24 se sintetizaron de una manera concordante con la etapa final del Ejemplo 19.2.

Síntesis de intermedios de nicotinamida:



5-ciano-2-fluoro-N-(4-fluorobencil)nicotinamida:



- 20 Una solución de ácido 2-amino-5-bromonicotínico (25 g, 0,12 mol), DIPEA (38 mL, 0,24 mol, 2,0 equiv.) y HBTU (48 g, 0,13 mol, 1,1 equiv.) en DMF (400 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió la (4-fluorofenil)metanamina [140-75-0] (13 mL, 0,12 mol, 1,0 equiv.), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y se secó. La capa orgánica se concentró para dar 2-amino-5-ciano-N-(4-fluorobencil)nicotinamida como un sólido blancuzco. (32,5 g, rendimiento: 87 %). ESI-MS: 325,9 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,16 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,55 (d, 2H).

Una mezcla de 2-amino-5-bromo-N-(4-fluorobencil)nicotinamida (25 g, 77,4 mmol), CuCN (10,3 g, 120 mmol, 1,5 equiv.), TEA (32,5 mL, 230 mmol, 3,0 equiv.) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6,3 g, 7,7 mmol, 0,1 equiv.) en DMF (400 mL), se calentó a 130 °C

durante 15 h. Después se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó en columna de gel de sílice con PE/EA = 2/1 para dar 2-fluoro-5-ciano-N-(4-fluorobencil)nicotinamida como un sólido amarillo. (12,3 g, rendimiento: 53 %). ESI-MS: 271,0 (M+H)⁺.

Se agitó 2-amino-5-ciano-N-(4-fluorobencil)nicotinamida (12 g, 44,4 mmol) en HF al 70 % en piridina (140 mL, 4 mmol, 90 equiv.) en un vial PTFE, se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaNO₂ (7,66 g, 111,2 mmol, 2,5 equiv.), se agitó en un baño de hielo durante 4 h. Después se sofocó la mezcla con hielo y agua, se recogieron los precipitados y se lavaron con agua y se secaron, se purificaron por columna de gel de sílice con PE/EA = 5/1 para dar 5-ciano-2-fluoro-N-(4-fluorobencil)nicotinamida como un sólido blancuzco. (5,1 g, rendimiento: 42 %). ESI-MS: 273,9 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,90-8,87 (m, 1H), 8,64-8,63 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 3H), 4,65 (d, 2H).

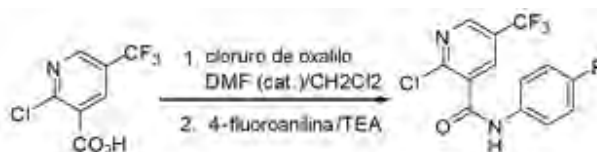
Los siguientes intermedios se prepararon de manera análoga a partir de los correspondientes materiales de partida:

(S)-5-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-fluoronicotinamida a partir de (S)-1-(3,4-difluorofenil)etanamina. ESI-MS: 306,0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,84-8,81 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,20-7,08 (m, 3H), 6,94 (br, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 1,59 (d, 3H);

(S)-5-ciano-2-fluoro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida a partir de (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,85-8,82 (m, 1H), 8,63-8,62 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 3H), 5,32-5,29 (m, 1H), 1,61 (d, 3H). ESI-MS (M+H)⁺: 288,0;

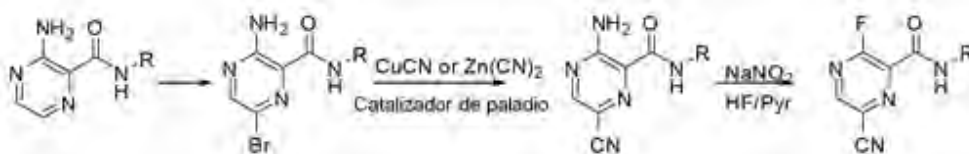
5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-2-fluoronicotinamida a partir de (3,4-difluorofenil)metanamina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,23 (t, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,78 (dd, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,48 (d, 2H). ESI-MS (M+H)⁺: 292,0.

Síntesis de 2-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida:



A una solución de ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico (9 g, 40 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (30 mL) y DMF (15 mL), se añadió cloruro de oxalilo (4,7 g, 48 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió TEA (16,9 mL, 120 mmol, 3 equiv.) y 4-fluoroanilina (4,89 g, 44 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar 2-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco (10 g, rendimiento: 79 %). ESI-MS (M+H)⁺: 318,7; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,11 (br, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H).

Síntesis de intermedios de pirazina:



(S)-6-Ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-fluoropirazin-2-carboxamida: Una solución de ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico (10,1 g, 72,54 mmol), Et₃N (41 mL, 290,1 mmol, 4,0 equiv.) y HBTU (33,1 g, 87,05 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (200 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió hidrocloreto de (S)-1-(3,4-difluorofenil)etanamina (14 g, 72,54 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió EtOAc (300 mL) y la mezcla se lavó con agua (300 mL × 3). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1) para dar (S)-3-amino-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-pirazin-2-carboxamida como un aceite rojo. (26 g, rendimiento: 93 %). ESI-MS (M+H)⁺: 279,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,14-8,11 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,26-7,09 (m, 3H), 5,17-5,13 (m, 1H), 1,57-1,56 (d, 3H).

A una solución de (S)-3-amino-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida (26 g, 93,5 mmol) en DMF (250 mL) se añadió NBS (25 g, 140,3 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después la mezcla se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (300 mL × 3). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se

purificó por columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1) para dar (S)-3-amino-6-bromo-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida como un sólido amarillo (28 g, rendimiento: 84 %). ESI-MS (M+H)⁺: 357,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,87 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,48 (br, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,23 (br, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 1,48 (d, 3H).

Una mezcla de (S)-3-amino-6-bromo-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida (10 g, 28,1 mmol), CuCN (3 g, 33,7 mmol, 1,2 equiv.), TEA (11,7 mL, 84,3 mmol, 3,0 equiv.) y PdCl₂(dppf)DCM (2,3 g, 2,8 mmol, 0,1 equiv.) en DMA anhidro (30 mL) se calentó a 130 °C durante 2 h bajo N₂. Después se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (250 mL) y se filtró a través de Celite. Se lavó el filtrado con NH₃H₂O (250 mL × 3) y se secó. La capa orgánica se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (PE: EA = 4:1) para dar (S)-3-amino-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida como un sólido amarillo (3,83 g, rendimiento: 45 %). ESI-MS (M+H)⁺: 304,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,18 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,50-7,21 (m, 3H), 5,11-5,07 (m, 1H), 1,48 (d, 3H).

Se disolvió (S)-3-amino-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida (10 g, 33 mmol) en HF al 70 % en piridina (40 mL, 45 equiv.) en un vial PTFE y se enfrió en baño de hielo, después se añadió lentamente NaNO₂ (9,1 g, 132 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min en baño de hielo. Después la mezcla se sofocó con hielo y agua, se recogieron los precipitados y se lavaron con agua (50 mL), el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 4:1) para dar (S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-fluoropirazin-2-carboxamida como un sólido blanco (5,86 g, rendimiento: 58 %). ESI-MS (M+H)⁺: 307,1. HPLC: 214 nm: 98,69 %; 254 nm: 91,23 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,46-9,44 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,52-7,27 (m, 3H), 5,18-5,14 (m, 1H), 1,50 (d, 3H).

Los siguientes intermedios se prepararon de manera análoga a partir de los correspondientes materiales de partida:

(S)-6-Ciano-3-fluoro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida a partir de (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina. ESI-MS: 289,1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 2H), 5,30-5,27 (m, 1H), 1,64 (d, 3H);

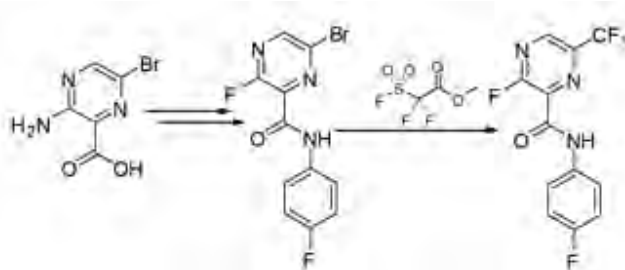
6-Ciano-3-fluoro-N-(4-fluorobencil)pirazin-2-carboxamida a partir de (4-fluorofenil) metanamina. ESI-MS: 275,1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,64 (d, 2H);

(6-Ciano-N-(3,4-difluorobencil)-3-fluoropirazin-2-carboxamida a partir de (3,4-difluorofenil) metanamina. ESI-MS: 293,1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,60 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,22-7,18 (br, 1), 4,85 (d, 2H);

6-Ciano-3-fluoro-N-(4-fluorofenil)pirazin-2-carboxamida a partir de 4-fluoroanilina. ESI-MS: 260,9 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,25 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 2H);

5-Ciano-2-fluoro-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)nicotinamida a partir de (5-fluoropiridin-3-il)metanamina. ESI-MS (M+1)⁺: 275,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,88 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,73 (d, 2H).

Síntesis de 3-fluoro-N-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida:



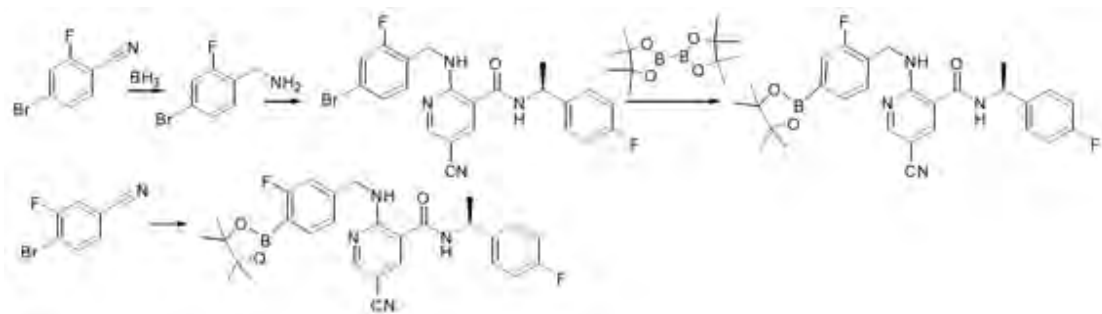
Síntesis de 3-amino-6-bromo-N-(4-fluorofenil)pirazin-2-carboxamida: Se agitaron ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico (2,53 g, 11,6 mmol) y p-fluoroanilina (1270 µL, 13,3 mmol) en dimetilformamida (57,5 mL) y N,N-diisopropiletilamina (6060 µL, 34,8 mmol). Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (4,85 g, 12,8 mmol) y se agitó durante la noche. La reacción se trató diluyendo con acetato de etilo (250 mL) y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso (150 mL) y 150 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El sólido crudo se recogió en 40 mL de diclorometano:hexano (1:2) y se recogió por filtración y se lavó con 20 mL de diclorometano:hexano (1:2). Se recogieron 2,49 g de un polvo amarillo (69 %). ES (+) MS m/e = 310,8 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,44 (br. s., 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 2H), 7,00 - 7,17 (m, 2H).

Síntesis de 6-bromo-3-fluoro-N-(4-fluorofenil)pirazin-2-carboxamida: Se disolvió 3-amino-6-bromo-N-(4-fluorofenil)pirazin-

2-carboxamida (0,35 g, 1,1 mmol) en ácido fluorhídrico 3 M en piridina (2,2 mL, 66 mmol). Se enfrió en un baño de hielo y se añadió nitrito de sodio (85,4 mg, 1,24 mmol). La reacción burbujeó y se desprendió un sólido. Se diluyó la reacción con piridina (2 mL) para ayudar a la agitación. Se sofocó la reacción añadiendo agua (15 mL) seguido por acetato de etilo (75 mL). La fase orgánica se lavó dos veces con agua (75 mL) y una vez con salmuera (75 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a vacío para dar 0,234 g de un sólido anaranjado (66 %). ES (+) MS m/e = 313,8 (M+1).

Síntesis de 3-fluoro-N-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida: Se reunieron 6-bromo-3-fluoro-N-(4-fluorofenil)pirazin-2-carboxamida (234 mg, 0,745 mmol) y yoduro de cobre(I) (284 mg, 1,49 mmol) con N,N-dimetilformamida (3,9 mL, 51 mmol), hexametilfosforamida (648 µL, 3,72 mmol) y después fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (474 µL, 3,72 mmol). Se calentó el vial a 80 °C durante 3 horas y la reacción se monitorizó por LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (57 mL) antes de filtrar a través de Celite. La fase orgánica se lavó dos veces con bicarbonato de sodio acuoso (75 mL), después una vez con agua (75 mL), y salmuera (75 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 5-25 %:hexano, gel de sílice). Se recogieron 55,9 mg de un polvo amarillo brillante que predominantemente consiste en el producto según la LCMS. ES (+) MS m/e = 303,9 (M+1).

Preparación de (S)-5-ciano-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida y (S)-5-ciano-2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida:



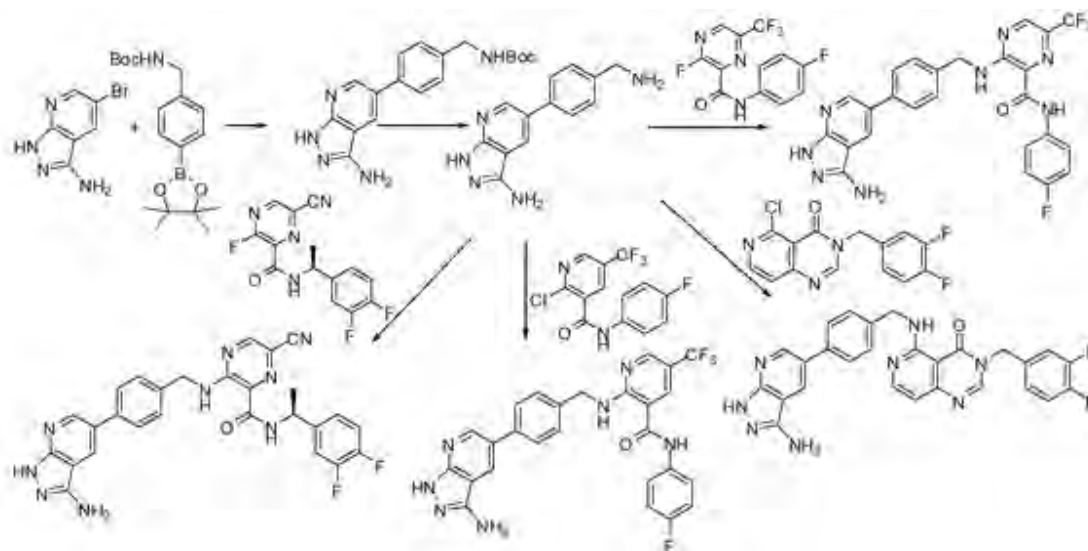
Se disolvió 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2 g, 10,05 mmol, 1,0 equiv.) en BH_3 (2 M en THF, 8 mL), después se mantuvo la mezcla a reflujo a 85 °C durante 2 h. La TLC demostró que el material de partida (SM) 27-01 había desaparecido, se añadió MeOH para sofocar la reacción, después la mezcla de reacción se concentró para obtener (4-bromo-2-fluorofenil)metanamina como un sólido amarillo (crudo: 1,83 g, rendimiento: 90 %). ESI-MS ($\text{M}+3^+$): 205,9; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,42 (br, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 4,06 (s, 2H).

Se disolvió (4-bromo-2-fluorofenil)metanamina (1,77 g, 8,71 mmol, 1,0 equiv.) en THF (15 mL), después se añadió Et_3N (6,49 g, 36,50 mmol, 4,0 equiv.) y se agitó durante 10 min, después se añadió (S)-5-ciano-2-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida (2,5 g, 8,71 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla completa se mantuvo a reflujo a 85 °C durante 2 h, después se evaporó el THF, y la mezcla se purificó en columna de gel de sílice (PE/EA=5:1) para dar (S)-2-(4-bromo-2-fluorobencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida como un sólido blanco (1,64 g, rendimiento: 40 %). ESI-MS ($\text{M}+3^+$): 472,9. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,18 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,06 (t, 2H), 6,64 (d, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,79-4,67 (m, 2H), 1,58 (d, 3H).

A una solución de (S)-2-(4-bromo-2-fluorobencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida (1,64 g, 3,49 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (13 mL), se añadieron KOAc (0,684 g, 6,98 mmol, 2 equiv.), DMSO (1 mL), y 4,4,4',4'',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,66 g, 10,47 mmol, 3 equiv.) gradualmente, después se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,142 g, 0,175 mmol, 0,05 equiv.), se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2 , después se filtró la mezcla y el filtrado se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (PE/EA=5:1) para obtener (S)-5-ciano-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida como un sólido blanco (1,40 g, rendimiento: 77 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 519,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,19 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,04 (t, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,32 (s, 12H).

La (S)-5-ciano-2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida se preparó de un modo similar usando 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo como material de partida. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 519,0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,26 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,46-6,42 (m, 1H), 5,19-5,14 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,35 (s, 12H).

Ejemplo 25: (S)-3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida:



4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilcarbamat de *tert*-butilo: Se disolvieron 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (11,5 g, 54 mmol, 1,0 equiv.) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamat de *tert*-butilo (21,6 g, 65 mmol, 1,25 equiv.) en dioxano (240 mL). Se añadió una solución de bicarbonato de sodio (11,3 g, 135 mmol, 2,5 equiv.) en agua (120 mL) y la mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(ciclohexil₃P)₂ (1,8 g, 2,7 mmol, 0,05 equiv.) y la mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos adicionales. La solución se mantuvo a reflujo durante 48 horas hasta que el material de partida de bromuro se consumió. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y salmuera saturada (250 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE (100 mL) y se recogió para dar 4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilcarbamat de *tert*-butilo (15,9 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

5-(4-(Aminometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina: Se disolvió 4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilcarbamat de *tert*-butilo (5,0 g, 14,8 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (100 mL). Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (18,4 mL, 73,7 mmol, 5,0 equiv.) durante 2 minutos. La reacción se convirtió en una suspensión espesa anaranjada que se agitó durante 4 horas a cuyo tiempo la LC/MS indicó que la reacción era completa. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con MTBE (250 mL) y se filtró. El sólido anaranjado se secó en una estufa a vacío a 40 °C durante 4 horas para dar 5-(4-(aminometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (4,6 g, 95 % de rendimiento) como la sal HCl.

Se reunieron 5-(4-(aminometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (102 mg, 0,176 mmol), ácido 6-ciano-3-fluoropirazin-2-carboxílico [(S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-amida (45,0 mg, 0,147 mmol) y se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (2,00 mL). Se añadió trietilamina (81,8 µL, 0,587 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, agua, seguido por salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó. El material se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 50-90 %:hexano, sílice). Se recogieron 43,0 mg de un polvo amarillo. ES (+) MS m/e = 525,9 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,55 (br. s, 1H), 9,62 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,41 - 7,53 (m, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 6,94 - 7,16 (m, 3H), 5,04 (quintete, J = 7,18 Hz, 1H), 4,55 - 4,82 (m, 2H), 4,23 (br. s, 2H), 1,52 (d, J = 7,18 Hz, 3H).

Los Ejemplos 26-35 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 25.

Ejemplo 36: (S)-5-(4-((S)-6-ciano-3-(1-(3,4-difluorofenil)etil)carbamoil)pirazin-2-ilamino)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilcarbamat de etilo: Se disolvió (S)-3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida (100 mg, 0,190 mmol) en piridina (1,00 mL) antes de su tratamiento con cloroformiato de etilo (21,8 µL, 0,228 mmol) y agitación durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (75 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-100 %:hexano, sílice). Se

recogieron 62,8 mg de un polvo (55 %). ES (+) MS m/e = 597,9 ($M+1$). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,20 (br. s, 1H), 10,12 (br. s, 1H), 9,76 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,37 (td, J = 8,50, 10,58 Hz, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 1H), 5,12 (quintete, J = 7,27 Hz, 1H), 4,65 - 4,82 (m, 2H), 4,16 (q, J = 7,18 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 7,18 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 6,99 Hz, 3H).

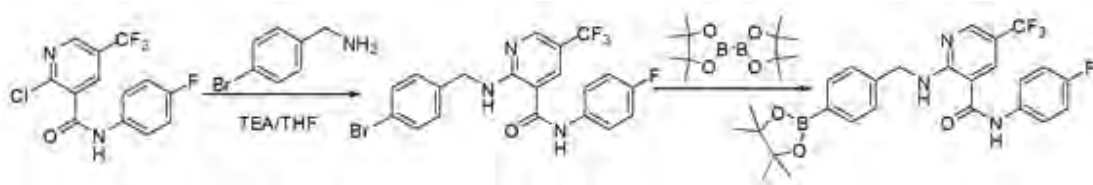
El Ejemplo 37 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 36 utilizando cloruro de benzoilo.

Ejemplo 38: 2-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida. Se reunieron 2-cloro-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida (70,0 mg, 0,220 mmol), hidrocloreto de 5-(4-(aminometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (57,7 mg, 0,209 mmol), trietilamina (0,088 mL, 0,63 mmol) y sulfóxido de dimetilo (1,0 mL, 14 mmol) y se calentaron a 45 °C durante 48 horas. Se añadió EtOAc (75 mL) y después se lavó con NaHCO_3 , H_2O , y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío. El compuesto crudo se disolvió (DCM) y se purificó por elución en gradiente (columna 24 G) (0-10 %) de B (MeOH) en A (DCM). Se recogieron 41,1 mg de un polvo sólido blancuzco (38 % de rendimiento). ESI-MS ($M+H^+$): 522,2. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,99 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,93 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 2,27, 4,91 Hz, 2H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,42 - 7,66 (m, 4H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,77 (d, J = 5,67 Hz, 2H).

Ejemplo 39: 3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida. Se disolvieron 3-fluoro-N-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida cruda (55,9 mg, 0,184 mmol) y 5-(4-(aminometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina sal doble de TFA (85,4 mg, 0,183 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1,00 mL). Se añadió trietilamina (77,1 μL , 0,553 mmol) y se agitó durante 30 min. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (75 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (75 mL), agua (75 mL) y salmuera (75 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-10 %:diclorometano). La LCMS reveló una mezcla de dos compuestos de forma que el material se trituró con metanol antes del secado a vacío. Se recogieron 65,9 mg de un polvo amarillo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,00 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,44 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,75 - 7,86 (m, 2H), 7,60 - 7,69 (m, J = 8,31 Hz, 2H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 5,61 (br. s, 2H), 4,80 (d, J = 5,67 Hz, 2H). ES (+) MS m/e = 522,9 ($M+1$).

Ejemplo 40: 5-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino)-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona. Se reunieron 5-cloro-3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (200,0 mg, 0,6500 mmol), dihidrocloreto de 5-(4-(aminometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (155 mg, 0,496 mmol), sulfóxido de dimetilo (2,5 mL, 35 mmol) y trietilamina (345,4 μL , 2,478 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto deseado. Se recogieron 106,2 mg del compuesto purificado (42 % de rendimiento). ESI-MS ($M+H^+$): 510,9; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,42 (br. s., 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,26 - 7,53 (m, 4H), 7,20 (br. s., 1H), 6,70 (d, J = 5,67 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,72 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 2,00 (s, 2H).

Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida:

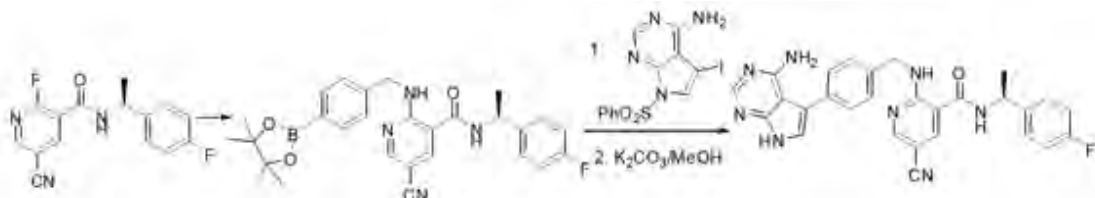


A una solución de (4-bromofenil)metanamina (6,4 g, 35 mmol, 1,1 equiv.) en THF (25 mL), se añadió Et_3N (12,9 g, 140 mmol, 4,0 equiv.), y después de agitación durante 10 min, se añadió 2-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida (10 g, 32 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h y después se concentró para dar un producto crudo que se purificó en columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar 2-(4-bromobencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco (9,5 g, rendimiento: 64 %). ESI-MS ($M+2^+$): 469,7; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,74 (br, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (br, 1H), 7,51-7,43 (m, 5H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08 (t, 2H), 4,71 (d, 2H).

A una solución de 2-(4-bromobencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida (4,5 g, 9,61 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (35 mL) y DMSO (2,5 mL), se añadieron KOAc (1,87 g, 19 mmol, 2 equiv.) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7,32 g, 28,83 mmol, 3 equiv.), después se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$ (784 mg, 0,96 mmol, 0,1 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h bajo atmósfera de N_2 , después se filtró la mezcla y el filtrado se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (PE:EA = 20:1) para dar N-(4-fluorofenil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino]-5-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido blanco (3,66 g, rendimiento: 74 %). ESI-MS ($M+H^+$): 515,7, HPLC: 4,45 % (ácido de boro) +95,54 % (éster de boro). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,75 (br, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (br, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (t, 2H), 4,77 (d, 2H), 1,32 (s, 12H).

5 Ejemplo 41: 2-[4-(4-Amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida.

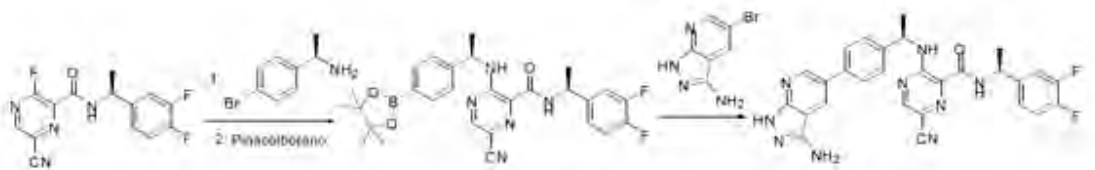


10 Se reunieron 5-ciano-2-fluoro-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida (4,46 g, 15,5 mmol), hidrocloreto de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamina (3,99 g, 14,8 mmol), sulfóxido de dimetilo (40 mL, 600 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,73 mL, 44,4 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La LCMS indicó cuándo la reacción era completa. Se añadieron 100 mL de acetato de etilo y se lavaron con solución de bicarbonato de sodio seguido por agua, y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó sin purificación. m/z = 501,28 [$M+1$].

15 Se añadieron a un vial 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (60,3 mg, 0,000120 mol), 7-bencenosulfonil-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (72,34 mg, 0,0001808 mol), complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (11,81 mg, 1,446E-5 mol), N,N-dimetilformamida (0,6 mL, 0,008 mol) y bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,3 mL, 0,0004 mol). La reacción se sometió a microondas a 300 vatios, a 65 °C durante 20 minutos. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. ESI-MS ($M+H^+$): 646,9.

20 El intermedio aislado (S)-2-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida se disolvió en metanol (14,645 mL, 0,36153 mol) después se añadió carbonato de potasio (83,28 mg, 0,0006026 mol) y se calentó a reflujo (80 °C) durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. Se recogieron 26,9 mg del compuesto purificado (44 % de rendimiento). ESI-MS ($M+H^+$): 507,0; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,78 (br. s., 1H), 9,36 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,42 - 8,67 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,31 - 7,59 (m, 6H), 7,00 - 7,30 (m, 3H), 5,77 - 6,18 (m, 1H), 5,10 (t, J = 7,18 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H).

Ejemplo 42: 3-((R)-1-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)fenil)etilamino)-6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida.



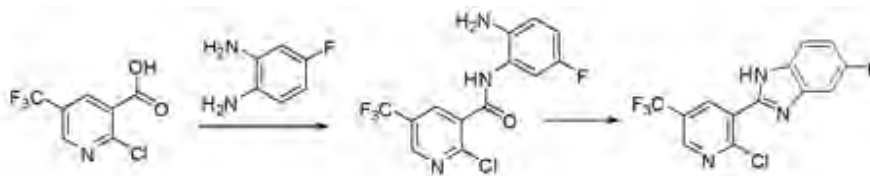
30 Se disolvieron (S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-fluoropirazin-2-carboxamida (500 mg, 1,63 mmol, 1,0 equiv.) y (R)-1-(4-bromofenil)etanamina (358 mg, 1,80 mmol, 1,1 equiv.) en THF (10 mL), después se añadió Et_3N (330 mg, 3,26 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h. La TLC demostró que AAG-4 había desaparecido, entonces se concentró la mezcla de reacción y se purificó por gel de sílice (PE:EA = 4:1) para dar 3-((R)-1-(4-bromofenil)etilamino)-6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida como un sólido amarillo (610 mg, rendimiento: 77 %). ESI-MS ($M+H^+$): 486,0. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,68 (d, 1H), 9,34 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,34-7,21 (m, 4H), 5,16-5,08 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 6H).

40 A una solución de 3-((R)-1-(4-bromofenil)etilamino)-6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida (600 mg, 1,24 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (10 mL) y DMSO (1 mL), se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (472 mg, 1,86 mmol, 1,5 equiv.) y KOAc (244 mg, 2,48 mmol, 2 equiv.), después se añadió $PdCl_2(dppf)DCM$ (101 mg, 0,124 mmol, 0,1 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2 , después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por medio de columna de gel de sílice (PE/EA = 6:1) para obtener el producto boronato deseado como un sólido amarillo (550 mg, rendimiento: 82 %). ESI-MS ($M+H^+$): 534,2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,67 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,19-7,10 (m, 3H), 5,31-5,26 (m, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 6H), 1,33 (s, 12H).

Se disolvieron 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (60 mg, 0,28 mmol), 6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-((R)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilamino)pirazin-2-carboxamida (176 mg, 0,312 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32 mg, 0,028 mmol, 0,1 equiv.) y K_3PO_4 (120 mg, 0,56 mmol, 2,0 equiv.) en H_2O (10 mL) y dioxano (15 mL). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 h. La LCMS demostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con $(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1)$ para dar 3-((R)-1-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)etilamino)-6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida como un sólido amarillo (80 mg, rendimiento: 53 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 540,0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,03 (s, 1H), 9,81 (d, 1H), 9,41 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,27 (br, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,33-5,25 (m, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 6H).

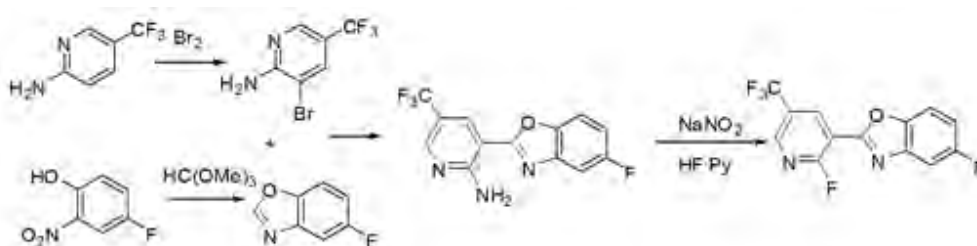
Síntesis de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol.



Se disolvieron ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico (450 mg, 2 mmol), 4-fluorobencen-1,2-diamina (408 mg, 4 mmol, 2 equiv.), DCC (824 mg, 4 mmol, 2 equiv.) y DMAP (24 mg, 0,2 mmol, 0,1 equiv.) en DCM (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h (la LCMS demostró que el material de partida había desaparecido). Después la mezcla de reacción se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 4:1) para dar N-(2-amino-5-fluorofenil)-2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido amarillo (350 mg, rendimiento: 53 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 334,0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,84 (br, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,45 (s, 1H).

Se disolvió N-(2-amino-5-fluorofenil)-2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinamida (350 mg, 1,05 mmol) en HOAc (5 mL). Después la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h (la LCMS demostró que el material de partida había desaparecido). Después la mezcla de reacción se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 4:1) para dar 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol como un sólido amarillo (200 mg, rendimiento: 60 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 316,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,10 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,18 (dt, 1H).

Síntesis de 5-fluoro-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]oxazol.



A una solución de 5-(trifluorometil)piridin-2-amina (9 g, 55,6 mmol) en AcOH (75 mL) se añadió Br_2 (5,8 mL, 113,2 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió NaOH (10 N) para ajustar el pH = 8 en baño de hielo. Se filtró la mezcla y el residuo se disolvió en Et_2O (60 mL), la solución se lavó con Na_2CO_3 saturado (10 mL), Na_2SO_3 saturado (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, el residuo se dispersó en hexano (60 mL) y se filtró para dar 3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (5,5 g, rendimiento: 42 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,27 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

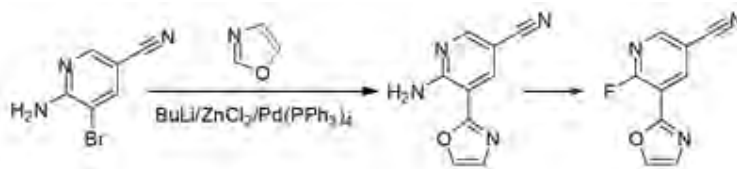
Se calentó una mezcla de 4-fluoro-2-nitrofenol (785 mg, 5 mmol), $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (2,12 g, 20 mmol, 4 equiv.), AcOH (3,0 g, 50 mmol, 10 equiv.) e In (2,29 g, 20 mmol, 4 equiv.) en benceno (20 mL) a 90 °C durante 12 h. Después se filtró la mezcla, se lavó con NH_4Cl saturado (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 10:1)

para dar 5-fluorobenzo[d]oxazol (400 mg, rendimiento: 58 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,14 (dt, 1H).

A una solución de 3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (300 mg, 2,2 mmol) y 5-fluorobenzo[d]oxazol (528 mg, 2,2 mmol, 1 equiv.) en DMA (3 mL) se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (254 mg, 0,22 mmol, 0,1 equiv.) y KOAc (431 mg, 4,4 mmol, 2 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 170 °C durante 4 h y después se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 10:1) para dar 3-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (550 mg, rendimiento: 83 %) como un sólido blanco. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 298,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,16 (dt, 1H), 2,45 (br, 2H).

Se disolvió 3-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (90 mg, 0,3 mmol) en HF-Py (385 mg, 13,5 mmol, 45 equiv.) en baño de hielo. Después de agitar durante 10 min, se añadió NaNO_2 (52 mg, 0,75 mmol, 2,5 equiv.) y se continuó agitando durante 3 h. Se añadió hielo para sofocar la reacción y después se extrajo la mezcla con EtOAc (10 mL x2). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (PE:EA = 10:1) para dar 5-fluoro-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]oxazol (40 mg, rendimiento: 45 %) como un sólido blanco. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 301. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,90 (dd, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H).

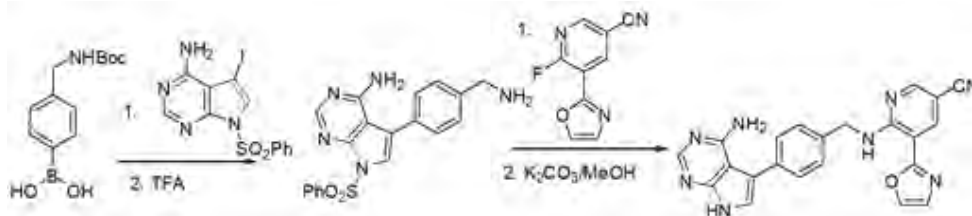
Síntesis de 6-fluoro-5-(oxazol-2-il)nicotinonitrilo.



A una solución de oxazol (331 mg, 4,8 mmol) en THF (2 mL) se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 2,2 mL, 5,6 mmol) a -60 °C. Después de agitación durante 10 min, se añadió en porciones ZnCl_2 sólido (1,6 g, 12 mmol) y después se calentó la mezcla a temperatura ambiente. Una vez a temperatura ambiente, se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (462 mg, 0,4 mmol) y 6-amino-5-bromonitrilo (800 mg, 4 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Se añadió NH_4Cl (4 mL) para sofocar la reacción y se extrajo la mezcla con EA (10 mL x3). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (PE:EA = 6:1) para obtener 6-amino-5-(oxazol-2-il)nicotinonitrilo como un sólido blanco (400 mg, rendimiento: 50 %). LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$) 187,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,41 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,29 (s, 1H).

A una mezcla de 6-amino-5-(oxazol-2-il)nicotinonitrilo (450 mg, 2,4 mmol) en HF-Py (3,1 g, 108 mmol) se añadió NaNO_2 (500 mg, 7,2 mmol) en baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 3 h. Se añadió hielo para sofocar la reacción y se extrajo la mezcla con EA (10 mL x3). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron y se purificaron por columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar 6-fluoro-5-(oxazol-2-il)nicotinonitrilo como un sólido amarillo (50 mg, rendimiento: 10 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 190,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,77 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (s, 1H).

Ejemplo 43: Síntesis de 6-(4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-5-(oxazol-2-il)nicotinonitrilo.



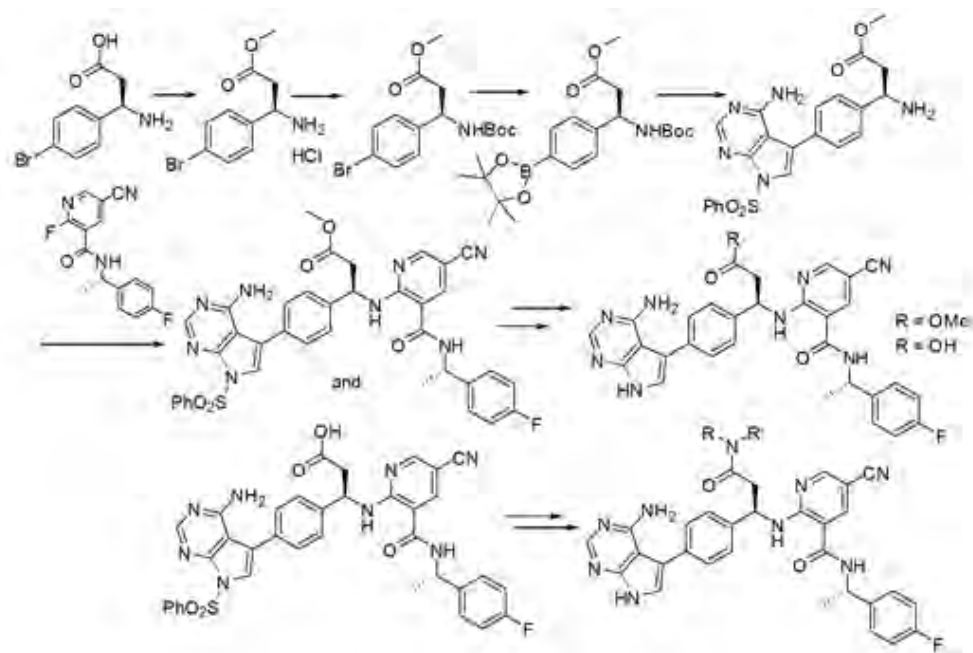
A una solución de ácido 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (750 mg, 3 mmol) y 5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,2 g, 3 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL), se añadieron $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (240 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (828 mg, 6 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h y después se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 2:1) para dar 4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilcarbamato de terc-butilo (979 mg, rendimiento: 68 %) como un sólido marrón. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 519,0. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,62-7,56 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 5H), 4,98 (br, 1H), 4,39 (d, 2H), 1,48 (s, 9H). A una solución de 4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilcarbamato de terc-butilo (380 mg, 0,79 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (384 mg, 3,94 mmol, 5

equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se concentró para dar 5-(4-(aminometil)fenil)-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (280 mg, rendimiento: 93 %) como un sólido marrón. ESI-MS ($M+H^+$): 380,0.

A una solución de 5-(4-(aminometil)fenil)-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,52 mmol, 2 equiv.) y 6-fluoro-5-(oxazol-2-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0,26 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió Et_3N (132 mg, 1,3 mmol, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. Se añadió agua (10 mL) y se extrajo la mezcla con EA (10 mL x3). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1:1) para dar 6-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-5-(oxazol-2-il)nicotinonitrilo (130 mg, rendimiento: 91 %) como un sólido blanco. ESI-MS ($M+H^+$): 548,9; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,56 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,26-8,22 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,67-7,41 (m, 8H), 7,28 (d, 1H), 5,36 (br, 2H), 4,95 (d, 2H).

A una solución de 6-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-5-(oxazol-2-il)nicotinonitrilo (130 mg, 0,24 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió K_2CO_3 (131 mg, 0,96 mmol, 4 equiv.). La mezcla se calentó a 75 °C durante 3 h y después se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para dar 6-(4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-5-(oxazol-2-il)nicotinonitrilo (15 mg, rendimiento: 15 %) como un sólido blanco. LCMS ($M+H^+$): 409,0; 1H NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ : 9,67 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,96 (d, 2H).

Ejemplo 44: (R)-3-(4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)propanoato de metilo.



A una solución del compuesto ácido (R)-3-amino-3-(4-bromofenil)propanoico (3 g, 12 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió $SOCl_2$ (1 mL) lentamente. Después se calentó la solución de reacción a reflujo durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío para dar (R)-3-amino-3-(4-bromofenil)propanoato de metilo (3,4 g, rendimiento: 100 %) como un sólido blanco. ESI-MS ($M+H^+$): 258,0. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,73 (br, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 4,60 (br, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,18 (d, 1H), 3,00 (d, 1H).

Una mezcla de (R)-3-amino-3-(4-bromofenil)propanoato de metilo (3,4 g, 13 mmol), Boc_2O (3,5 g, 16 mmol, 1,2 equiv.) y $NaHCO_3$ (6,0 g, 18,6 mmol, 2,0 equiv.) en THF (100 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar (R)-3-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (4,0 g, rendimiento: 94 %) como un sólido blanco. ESI-MS ($M+H^+$): 358,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,46 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 5,59 (d, 1H), 5,05 (br, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,83-2,81 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Un matraz cargado con (R)-3-(4-bromofenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (7 g, 19,6 mmol), 4,4',4'',5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10 g, 40 mmol, 2,0 equiv.), KOAc (4 g, 40 mmol, 2,0 equiv.) y

complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano(1:1) (0,8 g, 1 mmol, 0,05 equiv.), se enjuagó con descarga de nitrógeno. Después se añadió dioxano (200 mL) y la reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente. y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (EA:PE = 1:10) para dar el producto (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de metilo (7 g, rendimiento: 89 %) como un sólido blanco. ESI-MS ($M+H^+$): 406,2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,77 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,50 (br, 1H), 5,11 (br, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,84-2,82 (m, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,24 (s, 9H).

Una mezcla de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de metilo (1,8 g, 4,4 mmol), 5-yodo-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,8 g, 4,4 mmol, 1,0 equiv.), K_2CO_3 (1,2 g, 8,8 mmol, 2,0 equiv.) y complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (180 mg, 0,22 mmol, 0,05 equiv.), se enjuagó con descarga de nitrógeno y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Se enfrió la solución a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1:4) para dar el compuesto (R)-3-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (870 mg, rendimiento: 35,6 %). ESI-MS ($M+H^+$): 552,2. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,25 (s, 1H), 8,18-8,16 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 4H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 5,00 (br, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,79-2,75 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Se agitó una solución de compuesto (R)-3-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (1,5 g, 2,7 mmol), HCl concentrado (0,25 mL, 2,7 mmol, 5 equiv.) en MeOH (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Después que se completó la reacción, el disolvente se eliminó para dar el producto (R)-3-amino-3-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de metilo (1,1 g, rendimiento: 89,4 %) como un sólido amarillo. ESI-MS ($M+H^+$): 452,1.

Una solución de (R)-3-amino-3-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de metilo (1,5 g, 3,3 mmol), (S)-5-ciano-2-fluoro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida (0,95 g, 3,3 mmol, 1 equiv.) y TEA (671 mg, 6,6 mmol, 2 equiv.) en DMF (20 mL), se agitó a 100 °C durante 1 h (la LCMS demostró que el material de partida había desaparecido y los productos principales eran el producto deseado y el ácido correspondiente. Después se añadió EA (60 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (20 mL x3) y se secó. Las fases orgánicas se concentraron y se purificaron en columna de gel de sílice (EA: PE = 2:1) para dar (R)-3-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoato de metilo (520 mg, rendimiento: 21,8 %) como un sólido amarillo (ESI-MS ($M+H^+$): 719,2) y ácido (R)-3-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoico (1 g, rendimiento: 42 %) como un sólido amarillo (ESI-MS ($M+H^+$): 705,2).

La mezcla de (R)-3-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoato de metilo (520 mg, 0,72 mmol) y K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol, 2,0 equiv.) en MeOH (15 mL), se agitó a 50 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por columna de gel de sílice ($DCM/MeOH = 20:1$) para dar el producto deseado (R)-3-(4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoato de metilo como un sólido blanco (300 mg, rendimiento: 71,6 %). ESI-MS ($M+H^+$): 579,0. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 11,82 (s, 1H), 9,66 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,56 (dd, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,45-7,44 (m, 6H), 7,25-7,17 (m, 3H), 5,99 (br, 2H), 5,78-5,72 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 2H), 1,46 (d, 3H).

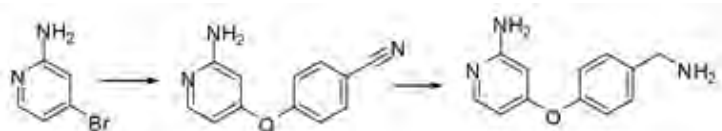
Ejemplo 45: ácido (R)-3-(4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoico. La mezcla de (R)-3-(4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoato de metilo (200 mg, 0,35 mmol) y K_2CO_3 (2 M, 190 mg, 1,40 mmol, 4,0 equiv.) en MeOH (15 mL), se agitó a 50 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por columna de gel de sílice ($DCM/MeOH = 10:1$) para dar el producto deseado ácido (R)-3-(4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoico como un sólido blanco (300 mg, rendimiento: 35,9 %). ESI-MS ($M+H^+$): 565,2. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12,78 (s, 1H), 12,32 (br, 1H), 9,67 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,56 (dd, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 9H), 7,17 (t, 2H), 5,77-5,75 (m, 1H), 5,14-5,12 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 2H), 1,47 (d, 3H).

Ejemplo 46: 2-((R)-3-amino-1-(4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-oxopropilamino)-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida. A una solución de ácido (R)-3-(4-(4-amino-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoico (500 mg, 0,71 mmol) en DCM (50 mL), se añadieron HBTU (538 mg, 1,42 mmol, 2,0 equiv.), NH_4Cl (120 mg, 2,13 mmol, 3,0 equiv.) y TEA (360 mg, 3,6 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 1:5) para dar la amida correspondiente como un sólido blanco (300 mg, rendimiento: 60 %). ESI-MS ($M+H^+$): 704,2. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,69-9,67 (m, 1H), 9,04-9,02 (m, 1H), 8,54-8,53 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,14 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,16-5,11 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 1,46 (d, 3H). El

fenilsulfonilo se eliminó en condiciones estándar para dar 2-((R)-3-amino-1-(4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-oxopropilamino)-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida como un sólido blanco, rendimiento: 29,2 %. ESI-MS ($M+H^+$): 564,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,87 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32-8,23 (m, 2H), 7,58-7,40 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,83 (t, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 1,56 (d, 3H).

5 Los Ejemplos 47 y 48 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 46.

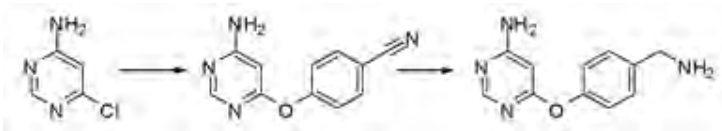
Síntesis de 4-(4-(aminometil)fenoxi)piridin-2-amina:



10 Se calentó una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (200,0 mg, 1,156 mmol), nitrilo del ácido 4-hidroxibenzoico (275 mg, 2,31 mmol), carbonato de potasio (319 mg, 2,31 mmol), óxido de cobre(I) (33,0 mg, 0,231 mmol) en piridina (1,90 mL, 23,5 mmol) a 120 °C durante 18 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 4-(2-aminopiridin-4-iloxy)benzonitrilo (59,0 mg, 22 % de rendimiento). ESI-MS ($M+H^+$): 212,1.

15 A una solución de 4-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydropyridin-4-iloxy)benzonitrilo (59,0 mg, 0,279 mmol) en tetrahidrofurano (2,9 mL, 36 mmol), se añadió borano 1,00 M en tetrahidrofurano (0,8380 mL, 0,8380 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Se añadió una segunda adición de borano 1,00 M en tetrahidrofurano (0,8380 mL, 0,8380 mmol) y después se mantuvo a reflujo durante 4 horas más. A esta mezcla de reacción se añadió cloruro de hidrógeno 1,25 M en metanol (2,682 mL, 3,352 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 2 horas adicionales. Se eliminó el disolvente a vacío. La 4-(4-(aminometil)fenoxi)piridin-2-amina cruda se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS ($M+H^+$): 216,1.

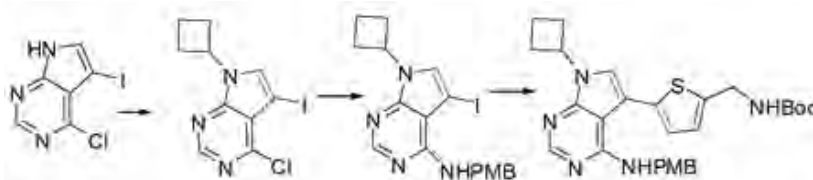
Síntesis de 6-(4-(aminometil)fenoxi)pirimidin-4-amina:



20 Una mezcla de 6-cloropirimidin-4-amina (1,29 g, 10 mmol), 4-hidroxibenzonitrilo (1,5 g, 15 mmol, 1,2 equiv.), Cu_2O (0,5 g, 2 mmol, 0,2 equiv.), K_2CO_3 (2,76 g, 20 mmol, 2 equiv.) y piridina (40 mL), se mantuvo a reflujo a 125 °C durante 18 h. Se eliminó la piridina a vacío y se añadió H_2O (20 mL), después se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con NaOH 2 N (20 mL) y salmuera (20 mL), respectivamente, después se secó y se concentró para dar 4-(6-aminopirimidin-4-iloxy)benzonitrilo crudo como un sólido ocre (1,2 g, rendimiento: 55 %). ESI-MS ($M+H^+$): 213,1. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,95 (s, 2H).

30 En un matraz de fondo redondo, se agitó una mezcla de 4-(6-aminopirimidin-4-iloxy)benzonitrilo (50 mg, 0,23 mmol), Ni Raney (15 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.), MeOH (20 mL) y 2 gotas de HCl concentrado, a temperatura ambiente bajo H_2 durante 16 h. Después se eliminó el Ni Raney por filtración, se concentró el filtrado para dar 6-(4-(aminometil)fenoxi)pirimidin-4-amina cruda como un sólido amarillo (35 mg, rendimiento: 70 %). ESI-MS ($M+H^+$): 217,1.

Síntesis de (5-(7-ciclobutil-4-(4-metoxibencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metilcarbamato de terc-butilo:



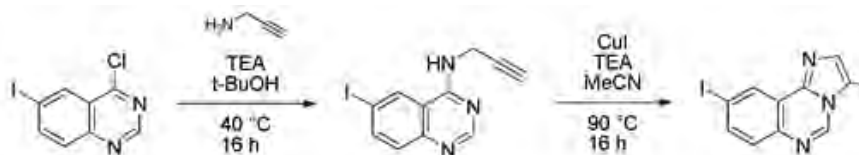
35 A una mezcla del compuesto 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,8 g, 20,8 mmol, 1,0 equiv.) y Cs_2CO_3 (33,9 g, 103,9 mmol, 5,0 equiv.) en DMA anhidro, se añadió bromociclobutano (3,4 g, 25,0 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Después que se completó la reacción, la mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×150 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 0 ~ 50 %) para dar el producto 4-cloro-7-

ciclobutil-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina como un sólido blanco (2,0 g, rendimiento: 29 %). ESI-MS ($M+H^+$): 331,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,30-5,26 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H).

A una solución de 4-cloro-7-ciclobutil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (400 mg, 1,20 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (465 mg, 3,60 mmol, 3,0 equiv.) en DMSO, se añadió PMBNH₂ (165 mg, 1,20 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después la mezcla se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EA (3×100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 0~10 %) para dar 7-ciclobutil-5-yodo-N-(4-metoxibencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina como un sólido blanco. (286 mg, rendimiento: 55 %). ESI-MS (M+H⁺): 435,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,56-2,49 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H).

A una mezcla de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,46 mmol, 1,0 equiv.), K₂CO₃ (127 mg, 0,92 mmol, 2,0 equiv.) y PdCl₂(dppf)DCM (19 mg, 0,023 mmol, 0,05 equiv.) en dioxano (10 mL) y H₂O (1 mL), se añadió (5-bromotiofen-2-il)metilcarbamato de terc-butilo (156 mg, 0,46 mmol, 1,0 equiv.) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h y después se diluyó con agua (30 mL), y se extrajo con EA (3×20 mL). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 0~60 %) para dar (5-(7-ciclobutil-4-(4-metoxibencilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metilcarbamato de terc-butilo como un sólido gris ligero (86 mg, rendimiento: 36 %). ESI-MS (M+H⁺): 520,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,39 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,87-6,82 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Síntesis de 9-yodo-3-metil-imidazo[1,2-c]quinazolina:

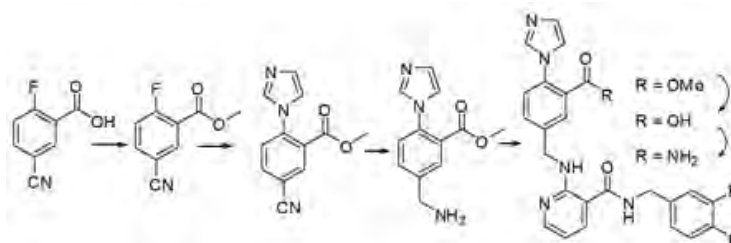


(6-Yodo-quinazolin-4-il)-prop-2-il-ina: Se agitó 4-cloro-6-yodo-quinazolina (434 mg, 1,49 mmol) en alcohol terciario butílico (7,5 mL). Se añadió propargilamina (150 μ L, 2,19 mmol) seguido por trietilamina (312 μ L, 2,24 mmol) y se calentó a 40 °C durante tres días. Se añadió acetato de etilo (75 mL) a la reacción y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. Se recogió un polvo amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 5,78 (t, J = 4,91 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 2,64, 5,29 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 2,64 Hz, 1H) ES (+) MS m/e = 310,0 (M+1).

9-Yodo-3-metil-imidazo[1,2-c]quinazolina: Se reunieron (6-yodo-quinazolin-4-il)-prop-2-inil-amina (207 mg, 0,670 mmol), y yoduro de cobre(I) (19 mg, 0,099 mmol) con acetonitrilo (6,7 mL, 130 mmol) y trietilamina (187 μ L, 1,34 mmol) y se calentaron a 90 $^{\circ}$ C durante 16 horas. Se recogió la reacción en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con hidróxido de amonio 1 M, bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-100 %:hexano, gel de sílice). Se recogieron 126,1 mg de un polvo amarillo claro (61 %) con una cantidad menor del regioisómero no deseado detectado por NMR. 1 H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 2,08, 8,50 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 2,62 (d, J = 1,13 Hz, 3H).

El Ejemplo 49 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2.4 a partir de 9-yodo-3-metil-imidazo[1,2-c]quinazolina.

Ejemplo 50: 2-(3-carbamoil-4-(1H-imidazol-1-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida



5-((3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)piridin-2-ilamino)metil)-2-(1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo. A una solución de ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (2,61 g, 16 mmol) en MeOH (40 mL), se añadió SOCl_2 (0,92 g, 8 mmol, 0,5 equiv.) a temperatura ambiente, después se agitó durante 2 h a 85 °C. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo 5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo como un sólido blanco (2,87 g, rendimiento: 100 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 180,1, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (dd, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

A una solución de 5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (3,77 g, 21 mmol) en DMF (30 mL), se añadió imidazol (2 g, 29 mmol, 1,4 equiv.) a temperatura ambiente, después se agitó durante 3 h a 110 °C hasta que la reacción se terminó. La mezcla se diluyó con NH_4Cl saturado (40 mL), se extrajo con DCM (3×50 mL). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) como eluyente para dar 5-ciano-2-(1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo como un sólido amarillo claro (3,95 g, rendimiento: 83 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 228,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,25 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 3,78 (s, 3H).

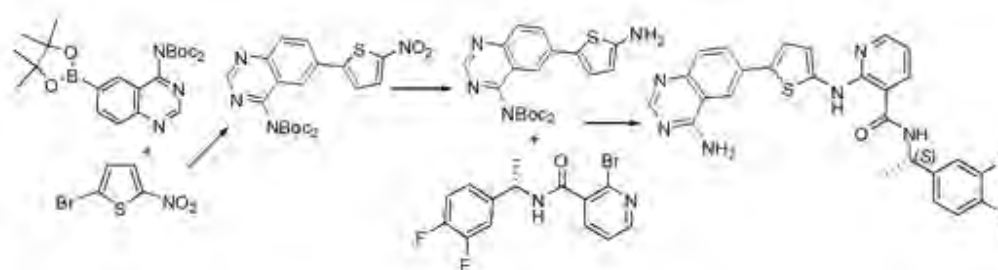
A una solución de 5-ciano-2-(1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo (3,82 g, 16 mmol) en MeOH (100 mL), se añadió NH_3 acuoso (30 %, 8 mL) a temperatura ambiente, después se añadió a la mezcla Ni Raney (-1 g) bajo N_2 . Después, se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente bajo H_2 . La mezcla de reacción se filtró, se concentró para dar el producto crudo 5-(aminometil)-2-(1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo como un aceite amarillo claro (3,47 g, rendimiento: 63 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 232,1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,91-7,58 (m, 3H), 7,46-7,25 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

A una solución de 5-(aminometil)-2-(1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo (3,27 g, 14 mmol) en DMF (40 mL), se añadieron N-(3, 4-difluorobencil)-2-fluoronicotinamida (3,76 g, 14 mmol, 1 equiv.) y Et_3N (3,56 g, 35 mmol, 2,5 equiv.) a temperatura ambiente, después se agitó durante 3 h a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 mL), se extrajo con DCM (2×50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (20/1) como eluyente para dar 5-((3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)piridin-2-ilamino)metil)-2-(1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo como un aceite amarillo (3,47 g, rendimiento: 51 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 478,2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,14 (t, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,67-6,62 (m, 1H), 4,73 (d, 2H), 4,44 (d, 2H), 3,63 (s, 3H).

Ácido 5-((3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)piridin-2-ilamino)metil)-2-(1H-imidazol-1-il)benzoico. A una solución de 5-((3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)piridin-2-ilamino)metil)-2-(1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo (1,00 g, 2 mmol) en EtOH (40 mL), se añadieron NaOH (419 mg, 10 mmol, 5 equiv.) y H_2O (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 h hasta que la reacción terminó. Se ajustó la mezcla a pH = 6 con HCl al 5 %, después se concentró. El residuo se dispersó en DCM/EtOH (4:1, 400 mL), se filtró y se concentró para dar el ácido 5-((3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)piridin-2-ilamino)metil)-2-(1H-imidazol-1-il)benzoico crudo.

2-(3-Carbamoil-4-(1H-imidazol-1-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida. El ácido 5-((3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)piridin-2-ilamino)metil)-2-(1H-imidazol-1-il)benzoico se convirtió en 2-(3-carbamoil-4-(1H-imidazol-1-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida con NH_4Cl y HATU, como un sólido amarillo claro (58 mg, rendimiento: 29 %). (Fase móvil: MeOH/ H_2O =0-65 %). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 463,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,13-8,09 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,31-7,04 (m, 5H), 6,66-6,58 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,49 (s, 2H).

Ejemplo 51: (S)-2-(5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-ilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida:



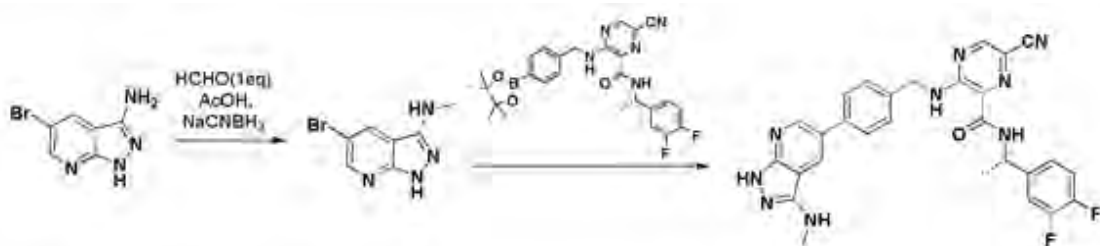
Se disolvieron 2-bromo-5-nitrotiopheno (500 mg, 2,42 mmol), N,N-di-Boc-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina (1,37 g, 2,90 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (668 mg, 4,84 mmol, 2,0 equiv.) en dioxano (10 mL). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (99 mg, 0,12 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se enfrió, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó

por columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar 6-(5-nitrotiofen-2-il)-N,N-di-Boc-quinazolin-4-amina como un sólido amarillo (650 mg, rendimiento: 57 %). ESI-MS ($M+H^+$): 473,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,33 (s, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,27-8,22 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 1,31 (s, 18H).

Se disolvió 6-(5-nitrotiofen-2-il)-N,N-di-Boc-quinazolin-4-amina (350 mg, 0,74 mmol) en metanol (10 mL) y después se añadió Pd/C (35 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-(5-aminotiofen-2-il)-N,N-di-Boc-quinazolin-4-amina como un sólido marrón (300 mg, rendimiento: 91 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS ($M+H^+$): 443,1.

Se añadieron 6-(5-aminotiofen-2-il)-N,N-di-Boc-quinazolin-4-amina (300 mg, 0,68 mmol), (S)-2-bromo-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida (277 mg, 0,81 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (443 mg, 1,36 mmol, 2 equiv.) a un tubo sellado y con dioxano (1 mL). Después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (62 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (40 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.) a la mezcla bajo protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C bajo microondas durante 70 min. Después se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,05 %/ H_2O 100 %-50 %/ $MeOH$ 0-50 %) para dar (S)-2-(5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-ilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida como un sólido rojo (13 mg, rendimiento: 3,8 %). ESI-MS: ($M+H^+$): 503,0, HPLC: 95,87 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,49 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,19 (q, 1H), 1,52 (d, 3H).

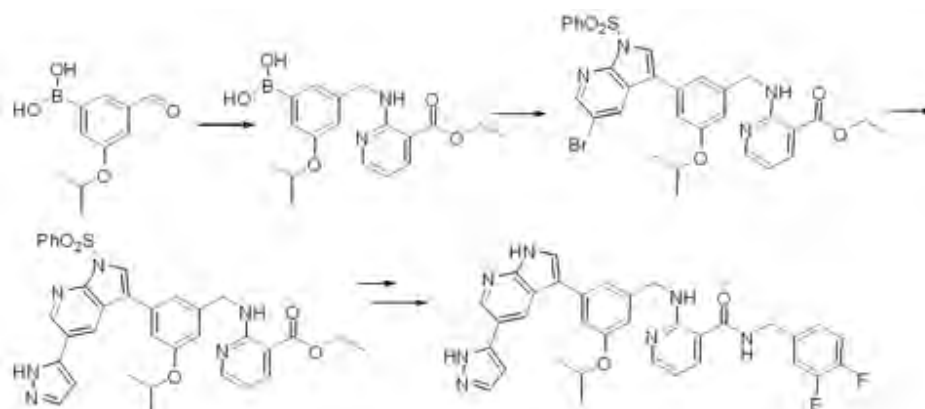
Ejemplo 52: Síntesis de (S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-(4-(3-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)pirazin-2-carboxamida:



Síntesis de 5-bromo-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina. A una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (0,2 g, 0,9 mmol) y formaldehído (0,07 mL, 0,9 mmol) en ácido acético (5 mL, 90 mmol), se añadió una solución de cianoborohidruro de sodio (185 mg, 2,95 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. Se sofocó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, después con $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. Después se purificó el crudo por TLC preparativa para dar el producto deseado (38 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 0,82 min., MH^+ 227,6.

Síntesis de (S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-(4-(3-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)pirazin-2-carboxamida. Una solución de [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-ciano-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-pirazin-2-carboxílico (103 mg, 0,2 mmol) y (5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-metilamina (30 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL), se desgasificó durante 10 min y se añadieron bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (8,8 mg, 0,01 mmol) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,3 mL, 0,4 mmol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (5x). La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. Después se purificó el crudo por HPLC para dar el producto deseado 38 mg. LCMS: TR 1,66 min; MH^+ 540,6; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,05 (br. s., 1 H) 9,76 (t, $J=5,77$ Hz, 1 H) 9,34 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,64 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,48 - 7,56 (m, 1 H) 7,33 - 7,46 (m, 3 H) 7,27 (br. s., 1 H) 6,23 (d, $J=5,02$ Hz, 1 H) 4,99 - 5,22 (m, 1 H) 4,73 (t, $J=5,65$ Hz, 2 H) 2,87 (d, $J=5,02$ Hz, 3 H) 1,52 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -139,01 - -138,68 (m, 1 F), -141,62 - -141,28 (m, 1 F).

Ejemplo 53: 2-(3-(5-(1H-pirazolo-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida:



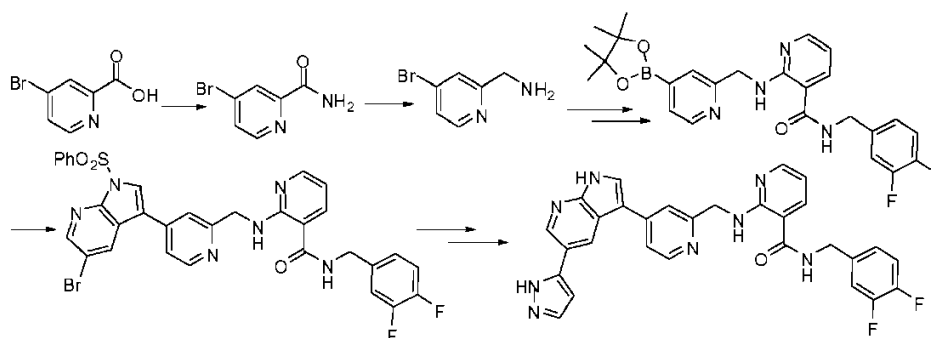
Una solución de ácido 3-formil-5-isopropoxifenilborónico (2,5 g, 12 mmol) y 2-aminonicotinato de etilo (3,0 g, 18 mmol) en tolueno (100 mL), se calentó a 120 °C durante 16 h. Después se eliminó el disolvente y se añadió lentamente una solución de NaBH₄ (2,05 g, 54 mmol, 3 equiv.) en MeOH (20 mL), el residuo se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se ajustó con HCl a pH = 3-4. Después se extrajo con EtOAc (100 mL x3) y se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL x3) y se secó. La fase orgánica se concentró para dar ácido 3-((3-(etoxicarbonil)piridin-2-ilamino)metil)-5-isopropoxifenilborónico (3,3 g, rendimiento: 76 %) como un sólido amarillo. Este compuesto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+H⁺): 359,2.

Una mezcla de ácido 3-((3-(etoxicarbonil)piridin-2-ilamino)metil)-5-isopropoxifenilborónico (3,3 g, 9,2 mmol), 5-bromo-3-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5,1 g, 11,1 mmol, 1,2 equiv.), Pd(dppf)Cl₂DCM (380 mg, 0,46 mmol, 0,05 equiv.), K₂CO₃ (2,6 g, 18,5 mmol, 2 equiv.) y H₂O (2 mL) en dioxano (100 mL), se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N₂. Una vez que se completó la reacción, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por gel de sílice (PE/EA = 4:1) para dar 2-(3-(5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)nicotinato de etilo (3,2 g, rendimiento: 53 %) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H⁺): 651,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19-8,13 (m, 5H), 7,89-7,86 (m, 3H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,62-6,59 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 4H), 1,39-1,35 (m, 9H).

Una mezcla del compuesto 2-(3-(5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)nicotinato de etilo (1 g, 1,54 mmol), ácido 1H-pirazolo-5-ilborónico (0,26 g, 2,3 mmol, 1,5 equiv.), Pd(dppf)Cl₂DCM (60 mg, 0,12 mmol, 0,05 equiv.), Na₂CO₃ (330 mg, 3,1 mmol, 2 equiv.) y H₂O (1 mL) en DMF (20 mL), se agitó a 80 °C durante 1 h. Una vez que se completó la reacción, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por gel de sílice (PE/EA = 1:5) para dar 2-(3-isopropoxi-5-(1-(fenilsulfonyl)-5-(1H-pirazolo-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)nicotinato de etilo (200 mg, rendimiento: 21 %) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H⁺): 637,2.

A una solución de 2-(3-isopropoxi-5-(1-(fenilsulfonyl)-5-(1H-pirazolo-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)nicotinato de etilo (200 mg, 0,314 mmol) en MeOH-H₂O (1:1, 20 mL) se añadió NaOH (50 mg, 1,26 mmol, 4 equiv.), después la solución de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH = 3-4, la mezcla se filtró para dar el ácido correspondiente, con el fenilsulfonyl eliminado también, el cual se convirtió en 2-(3-(5-(1H-pirazolo-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida como un sólido blanco. ESI-MS (M+H⁺): 594,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ: 8,62 (br, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,62 (br, 1H), 6,59-6,56 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 1,38 (d, 6H).

Ejemplo 54: Síntesis de 2-((4-(5-(1H-pirazolo-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)metilamino)-N-(3,4-fluorobencil)nicotinamida:



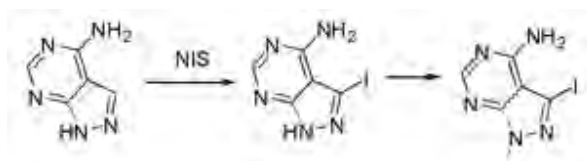
A una solución de ácido 4-bromopicolínico (5 g, 24,8 mmol) y NH_4Cl (6,7 g, 124 mmol, 5 equiv.) en DMF (200 mL) se añadió K_2CO_3 (34 g, 240 mmol, 10 equiv.) en una porción. Y después se añadió HBTU (18,8 g, 240 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA) para dar la 4-bromopicolinamida (2,5 g, rendimiento: 50 %) como un sólido blanco. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 201,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,12 (br, 2H).

Una solución de 4-bromopicolinamida (1,85 g, 9,2 mmol) en BH_3 (2 M en THF, 100 mL), se calentó a reflujo durante 16 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con c-HCl (20 mL) a pH = 6. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (100 mL x3) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se concentró para dar (4-bromopiridin-2-il)metanamina (540 mg, 31 %) como un sólido blanco. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 201,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,53-8,51 (m, 1H), 8,33 (br, 2H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 2H).

La N-(3,4-difluorobencil)-2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilamino)nicotinamida, preparada a partir de (4-bromopiridin-2-il)metanamina y N-(3,4-difluorobencil)-2-fluoronicotinamida en 2 etapas de una manera similar a como se ha descrito previamente (ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 481,1), y 5-bromo-3-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina dieron la 2-((4-(5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)metilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 691,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,62 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,62 (m, 4H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,58 (d, 2H).

La 2-((4-(5-(1H-pirazolo-5-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)metilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida se preparó a partir de 2-((4-(5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)metilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida y ácido 1H-pirazolo-5-ilborónico en condiciones estándar de Suzuki y después se desprotegió con carbonato de potasio en metanol. ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 537,2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,66-6,62 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,44 (s, 2H).

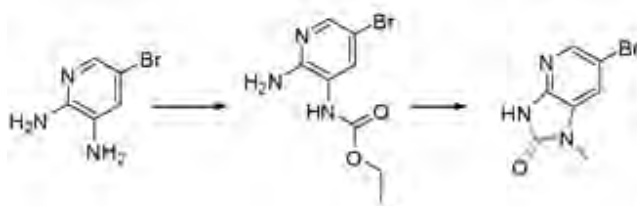
Síntesis de 3-yodo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina:



A una solución de 4-aminopirazolo[3,4-d]pirimidina (500,0 mg, 3,700 mmol) en N,N-dimetilformamida (17,0 mL, 2,20E2 mmol) se añadió N-yodosuccinimida (915,7 mg, 4,070 mmol) y se agitó a 80 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (865 mg, 89 % de rendimiento). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 261,8.

A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina (671,0 mg, 2,571 mmol) en N,N-dimetilformamida (17 mL, 220 mmol) se añadió carbonato de potasio (1660 mg, 12,0 mmol). La solución se desgasificó con N_2 , se selló el vial y después se añadió yoduro de metilo (1,2 mL, 2,0E1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC para dar la 3-yodo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina deseada. (120 mg, 17 % de rendimiento). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 275,8.

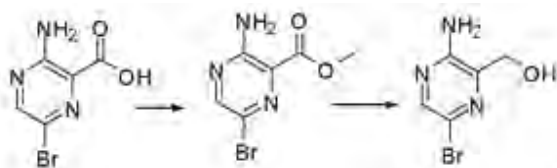
Síntesis de 6-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona:



Una mezcla de 5-bromopiridin-2,3-diamina (10 g, 44 mmol) y piridina (8,8 g, 88 mmol, 2,0 equiv.) en THF (80 mL), se agitó a 0 °C durante 30 min. Después se añadió a la mezcla EtOCOCl (5,8 g, 44 mmol, 1,0 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después se concentró la mezcla y el sólido crudo se lavó con CH₃OH / EtOAc (1:9, 100 mL) para dar 2-amino-5-bromopiridin-3-ilcarbamato de etilo como un sólido amarillo (7,2 g, rendimiento: 53 %). ESI-MS (M+H⁺): 261,9; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,84 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,11 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

En un matraz de fondo redondo, se añadió lentamente NaH (1,92 g, 80 mmol, 60 %, 4 equiv.) a una solución de 2-amino-5-bromopiridin-3-ilcarbamato de etilo (5,2 g, 20 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos en atmósfera de N₂. Se añadió lentamente MeI (2,84 g, 20 mmol) en THF (5 mL) a la solución anterior, después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se filtró el precipitado y se recogió el sólido, después se disolvió el sólido en H₂O (50 mL) y se filtró, se ajustó el filtrado a pH= 6 con HCl diluido (1 N), se formó el precipitado y se filtró para obtener 6-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-(3H)-ona como un sólido amarillo (2,3 g, rendimiento: 50 %). ESI-MS (M +2): 228,9. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,71 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,25 (s, 3H).

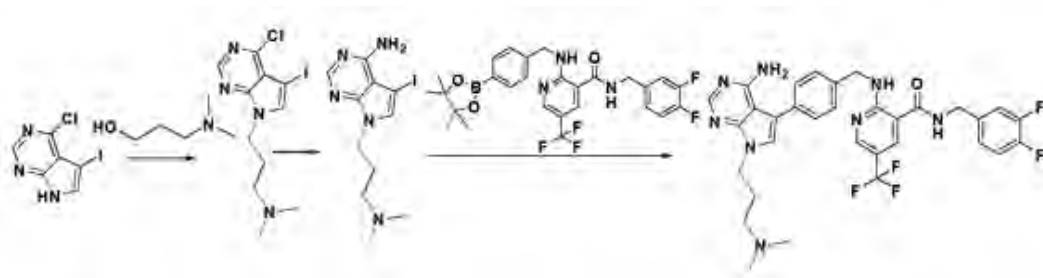
Síntesis de (3-amino-6-bromopirazin-2-il)metanol:



A una mezcla de ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico (500 mg, 2,3 mmol) en DME (15 mL), se añadieron NMM (221 mg, 2,19 mmol, 0,95 equiv.) y cloroformiato de isobutilo (298 mg, 2,19 mmol, 0,95 equiv.). La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 h. Después se filtró el sólido y se añadió a la solución MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco (377 mg, rendimiento: 71 %). ESI-MS (M+3): 233,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,43 (s, 1H), 7,56 (br, 2H), 3,85 (s, 3H).

Se añadió hidruro de litio y aluminio 1,0 M en THF (1,43 mL, 1,43 mmol) a una solución de 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,29 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadieron secuencialmente agua (2 mL), hidróxido de sodio 2 M (0,05 mL) y agua (4 mL) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos antes de filtración a través de Celite. La solución se extrajo con acetato de etilo (30 mL x3) y se secó. Las fases orgánicas se concentraron para obtener (3-amino-6-bromopirazin-2-il)metanol como un sólido marrón (180 mg, rendimiento: 59 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+3): 205,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,00 (s, 1H), 6,44 (br, 2H), 5,39 (t, 1H), 4,43 (d, 2H).

Ejemplo 55: Síntesis de 2-(4-(4-amino-7-(3-(dimetilamino)propil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida:

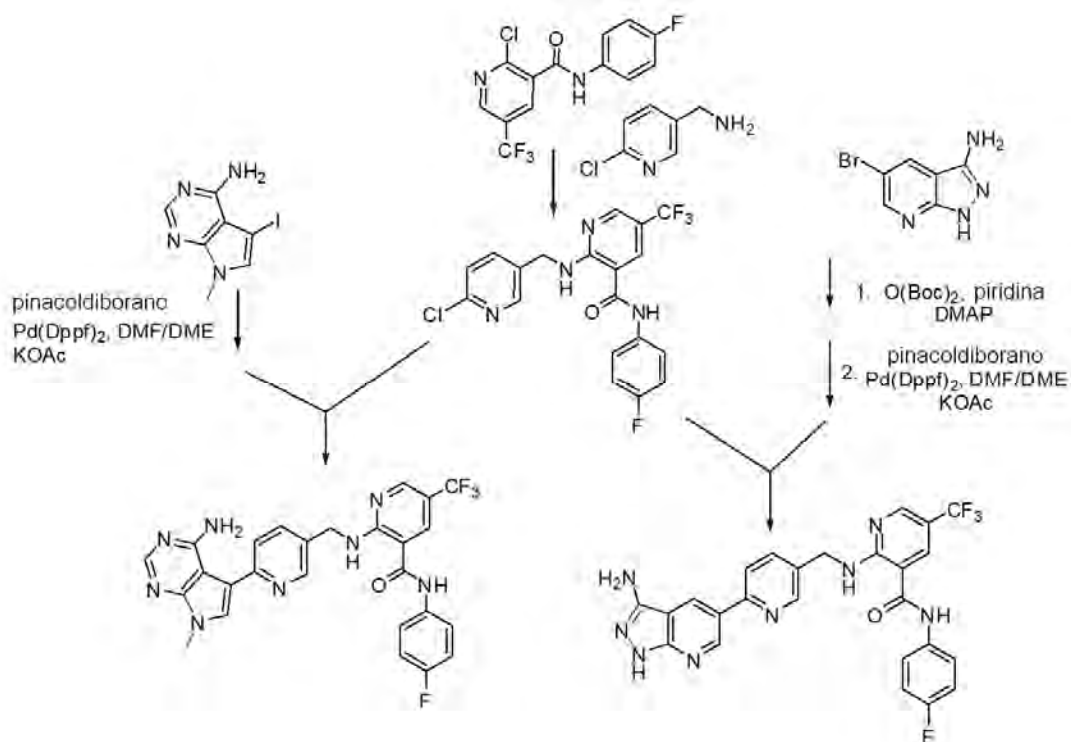


A una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (40,0 mg, 0,000143 mol), 3-(dimetilamino)-1-propanol (29,53 μ L, 0,0002863 mol), y trifenilfosfina unida a resina (1,00 mmol/g de carga; 214,7 mg, 0,0002147 mol) en tetrahidrofurano (10,45 mL, 0,1288 mol), se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (42,27 μ L, 0,0002147 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la mezcla de reacción, se recogió la capa orgánica y se eliminó el disolvente a vacío. El producto se llevó adelante sin purificación adicional. ESI-MS ($M+H^+$):364,7.

Se añadieron a un vial [3-(4-cloro-5-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-propil]-dimetil-amina (52,20 mg, 0,1432 mmol) y amoníaco 0,5 M en 1,4-dioxano (2,00 mL, 1,00 mmol). A esto se añadió hidróxido de amonio (1,00 g, 28,5 mmol) y se agitó a 105 °C durante la noche. Se diluyó el producto con MeOH y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se llevó adelante sin purificación adicional. ESI-MS ($M+H^+$):345,9.

Se añadieron a un vial N-(3,4-difluoro-bencil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-5-trifluorometil-nicotinamida (86,20 mg, 0,1575 mmol), 7-(3-dimetilamino-propil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (49,42 mg, 0,1432 mmol), complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (14,03 mg, 0,01718 mmol), N,N-dimetilformamida (1,330 mL, 17,18 mmol) y bicarbonato de sodio (acuoso) 1,2 M (596,5 μ L, 0,7158 mmol). La reacción se sometió a microondas a 300 W durante 30 minutos a 110 °C. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto deseado. Se recogieron 21,3 mg del compuesto purificado (23 % de rendimiento). ESI-MS ($M+H^+$):638,9; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,34 (td, J = 5,52, 22,09 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,29 - 7,46 (m, 7H), 7,20 (br. s., 1H), 4,75 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 7,03 Hz, 2H), 2,35 (br. s., 2H), 2,23 (br. s., 6H), 1,95 (quintete, J = 6,96 Hz, 2H).

Ejemplo 56: Síntesis de 2-((6-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-3-il) metil)amino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida:



Síntesis de 2-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida. Se añadió cloruro de oxalilo (2,4 g, 19 mmol) gota a gota a una suspensión de ácido 2-cloro-5-trifluorometil-nicotínico (1,7 g, 7,5 mmol) en DMF (0,1mL) y cloruro de metileno (100 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminaron los disolventes por evaporación y se disolvió nuevamente en diclorometano y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (13 mL, 75 mmol) y p-fluoroanilina (0,72 mL, 7,5 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La LC-MS demostró que la reacción era completa (1,53 min, ES+/318,8). Se evaporaron los disolventes y se trató con EtOAc y agua, se secó sobre MgSO₄ para dar 2,4 g de 2-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida.

Síntesis de 2-((6-cloropiridin-3-il)metil)amino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida. A una solución de (6-cloro-

piridin-3-il)-metilamina (1,00 g, 7,01 mmol) y 2-cloro-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida (2,23 g, 7,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL, 0,2 mol), se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,66 mL, 21,0 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, después con agua. La fase orgánica se separó después, se secó y se concentró. El crudo se recrystalizó en CH₂Cl₂/hexano para dar el producto deseado como un polvo blancuzco (2,84 g) el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 1,70 min., MH⁺ 424,80; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,50 (s, 1 H) 8,89 (t, J=6,02 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=16,94, 2,13 Hz, 2 H) 7,81 (dd, J=8,28, 2,51 Hz, 1 H) 7,62 - 7,75 (m, 2 H) 7,45 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 7,15 - 7,28 (m, 2 H) 4,71 (d, J=6,02 Hz, 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -59,05 (s, 3 F), -118,20 (s, 1 F).

Síntesis de 2-((6-(4-amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-3-il)metil)amino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida. Una mezcla de 5-yodo-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (50 mg, 0,18 mmol), bis(pinacolato)diboro (56 mg, 0,22 mmol), acetato de potasio (72 mg, 0,72 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL), se desgasificó durante 10 minutos y se añadió entonces [1,1'-bis(triciclohexilfosfina)paladio(0)] (12,2 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante el fin de semana. La LCMS mostró el intermedio deseado (boronato TR 1,05 min, MH⁺ 275,00). Después se añadieron 2-((6-cloropiridin-3-il)metil)amino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida (116,2 mg, 0,27 mmol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,45 mL, 0,55 mmol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC, para dar el producto deseado como una sal de TFA (23 mg). LCMS: TR 1,41 min; MH⁺ 536,90; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,70 (br. s., 1H) 10,52 (s, 1H) 8,96 (t, J=5,90 Hz, 1H) 8,56 (d, J=11,29 Hz, 3H) 8,39 (d, J=10,04 Hz, 3H) 7,96 - 8,05 (m, 1H) 7,87 - 7,95 (m, 1H) 7,71 (dd, J=8,78, 5,02 Hz, 2H) 7,23, J=8,91 Hz, 2H) 4,77 (d, J=5,77 Hz, 2H) 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 57: 2-(((6-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)metil)amino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida.

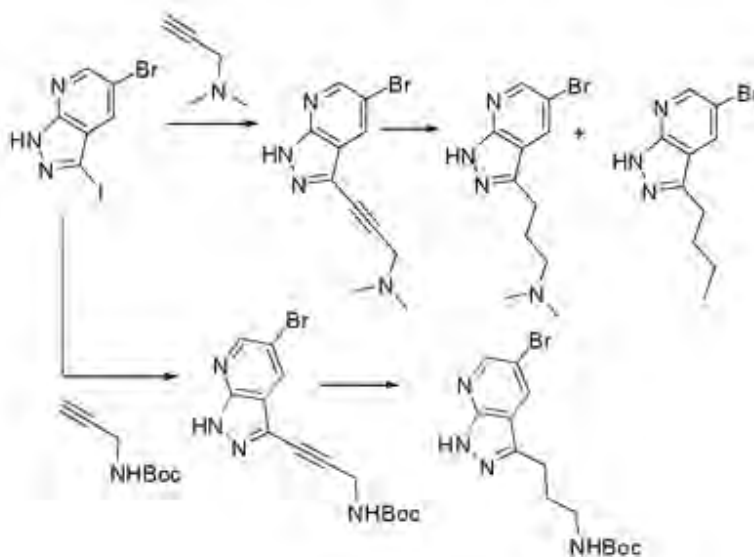
Síntesis de éster terc-butílico del ácido (5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-carbámico. Se agitaron 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (0,500 g, 2,35 mmol) y Di-terc-butildicarbonato (0,598 g, 2,74 mmol) en piridina (10,0 mL, 124 mmol). A la mezcla agitada se añadió 4-dimetilaminopiridina (26 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en DCM, DMF. Se añadió gel de sílice y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo 0-100 % en hexano como eluyente para dar el producto a 1,27. LCMS m/z 312,80, 314,80 (M+1).

Síntesis de éster terc-butílico del ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-carbámico. A un vial (uW) se añadieron éster terc-butílico del ácido (5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-carbámico (0,126 g, 0,402 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,128 g, 0,505 mmol) y acetato de potasio (0,164 g, 1,68 mmol) y 1,2-dimetoxietano (1,54 mL, 14,8 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,768 mL, 9,92 mmol). Se extrajo el aire de la mezcla de reacción y después se purgó con Ar (x5). La reacción se selló bajo Ar y se sometió a microondas a 110 °C durante 10 minutos. La LCMS demostró una buena conversión a un nuevo pico concordante con el éster boronato (79 %, tiempo de retención = 0,72 min, m/z = 179,00). Nótese que la masa vista es la del ácido borónico, -Boc. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La LCMS demostró que el producto era aún la especie principal, aunque el segundo pico era ahora más grande. El residuo se usó tal cual en la siguiente reacción. LCMS m/z 179,00.

Síntesis de 2-(((6-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)metil)amino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida. A una solución de 2-((6-cloropiridin-3-il)metil)amino)-5-ciano-N-(4-fluorofenil)nicotinamida (0,146 g, 0,383 mmol) y éster terc-butílico del ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-carbámico (0,145 g, 0,402 mmol) [crudo de la reacción previa] en 1,4-dioxano (1,9 mL, 25 mmol), se añadió después bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (32 mg, 0,048 mmol), seguido por solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (1,06 mL, 1,27 mmol). El recipiente se selló bajo Ar. La reacción se agitó y se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min. Nótese que el material de partida éster boronato, es el crudo procedente de la reacción previa, y es probablemente el ácido borónico sin Boc. La LCMS muestra el pico principal a un tiempo de retención = 1,36 minutos (48 %, m/z = 522,80). La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa GILSON (x4) para dar el producto. Nótese que no hay ningún Boc sobre el producto, de manera que este grupo protector se ha desprendido en esta reacción (o más probablemente en la reacción previa). LCMS m/z 522,80 (M+1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,89 (br. s., 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,85 - 8,00 (m, 2H), 7,64 - 7,76 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 5,27 Hz, 2H).

El Ejemplo 58 se sintetizó de una manera concordante con el Ejemplo 57.

Síntesis de 3-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)propilcarbamato de terc-butilo



5-Bromo-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. Una solución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (10,0 g, 50,5 mmol) y N-yodosuccinimida (11,9 g, 53,0 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (300 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (300 mL). La solución resultante se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ acuoso saturado, y después con salmuera. La fase orgánica se secó después (MgSO_4) y se concentró. El residuo se trituró con una mezcla de DCM/éter 1:1, y después éter para dar el producto deseado como un sólido amarillo (12,4 g) el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 1,35 min; MH⁺ 323,60. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,30 (br. s., 1 H) 8,64 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=2,26 Hz, 1 H).

3-(5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina. A una mezcla de 5-bromo-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,0 g, 3,1 mmol) y yoduro de cobre(I) (29 mg, 0,154 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,0 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,76 mL, 21,6 mmol), se desgasificó durante 10 min, después se añadió propargil(dimetilamina) (0,57 mL, 5,3 mmol), seguido por complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,126 g, 0,154 mmol), se continuó la desgasificación durante 5 min. La reacción se agitó entonces a 40 °C durante 2 h. Se diluyó la reacción con DCM, se lavó con NaHCO_3 saturado y después con salmuera. La fase orgánica se secó después (MgSO_4) y se concentró. El crudo se diluyó con una pequeña cantidad de MeOH, y se lavó con metanol, después con hexano para dar 3-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (355 mg). LCMS: TR 0,69 min; MH⁺ 278,90. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,18 (br. s., 1 H) 8,66 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 3,58 (s, 2 H) 2,29 (s, 6 H).

3-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina. A una mezcla de Pd al 5 %/C (7,6 mg, 0,072 mmol) en metanol (10 mL) se añadieron unas gotas de trietilamina y una suspensión de 3-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-prop-2-inil]-dimetil-amina (100 mg, 0,36 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno (3x), después con hidrógeno (3x). Se agitó entonces la reacción a temperatura ambiente bajo balón de hidrógeno. Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado, se purificó por TLC preparativa (NH_3 al 5 %/MeOH en DCM) para dar 3-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina (22 mg). MH⁺ 282,90.

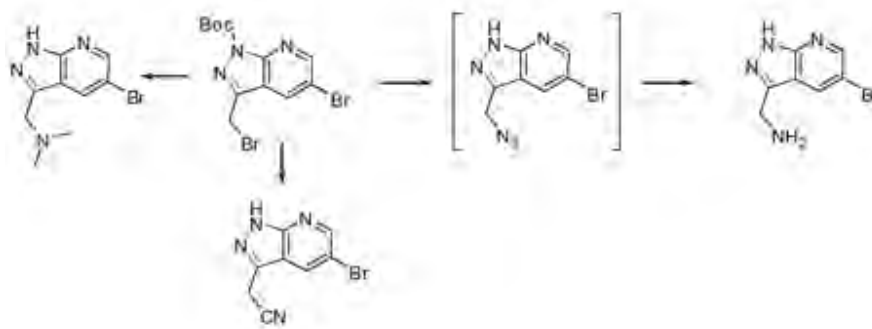
5-Bromo-3-butil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. A una mezcla de platino (20 mg, 0,09 mmol) en metanol (5,0 mL) y acetato de etilo (5,0 mL), se añadió 3-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-prop-2-inil]-dimetil-amina (50 mg, 0,0002 mol). La mezcla se desgasificó con hidrógeno (3x). Se agitó después la reacción a temperatura ambiente bajo balón de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó por TLC preparativa para dar 5-bromo-3-butil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (30 mg). MH⁺ 239,90; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,18 - 13,58 (m, 1 H) 8,35 - 8,71 (m, 2 H) 2,87 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 1,63 - 1,80 (m, 2 H) 0,93 (t, J=7,28 Hz, 3 H).

3-(5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de terc-butilo. A una mezcla de 5-bromo-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,50 g, 1,5 mmol) y yoduro de cobre(I) (29,4 mg, 0,154 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,50 mL, 6,4 mmol), se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,88 mL, 10,8 mmol), se desgasificó durante 10 min, se añadió entonces éster t-butilico del ácido prop-2-inil-carbámico (0,41 g, 2,6 mmol), seguido por complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (63 mg, 0,08 mmol). Después se calentó la reacción a 50 °C durante 20 min. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, después con salmuera. La fase orgánica se secó después (MgSO_4) y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar 3-(5-bromo-1H-

pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de terc-butilo (261 mg). LCMS: TR 1,50 min; MH+ 350,80; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14,19 (s, 1 H) 8,66 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=1,51 Hz, 1 H) 7,36 - 7,55 (m, 1 H) 4,08 (d, J=5,52 Hz, 2 H) 1,42 (s, 9 H).

3-(5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)propilcarbamato de terc-butilo. Se cargó un matraz con Pd al 5 %/C (7,6 mg, 0,071 mmol). Se añadió metanol (10 mL). La mezcla se desgasificó y se rellenó nuevamente con nitrógeno (3x). Se desgasificó y se rellenó nuevamente con hidrógeno (3x). La reacción se agitó después a temperatura ambiente bajo balón de hidrógeno. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado, se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 + 5 % de NH_3 2 M/MeOH) para dar 3-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (125 mg). LCMS: TR 1,39 min; MH+ 354,80.

Síntesis de 2-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetonitrilo



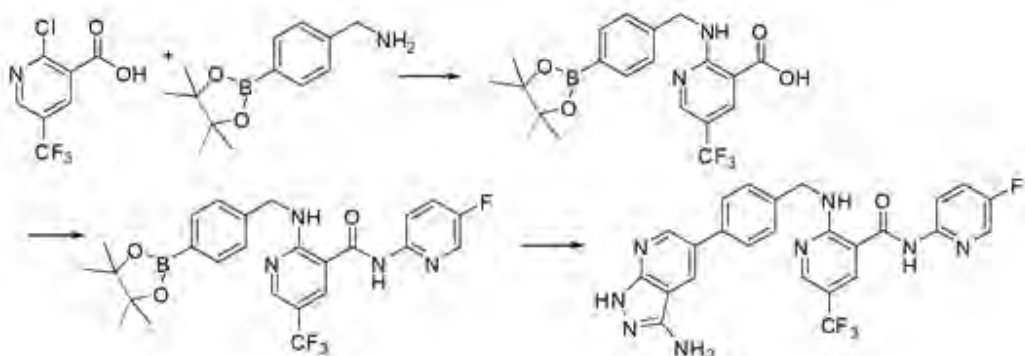
(5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanamina. A una solución de éster terc-butilico del ácido 5-bromo-3-bromometil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL, 0,04 mol) se añadió azida de sodio (18 mg, 0,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La LCMS demostró que no quedaba material de partida (SM). Después se añadieron trifenilfosfina (141 mg, 0,54 mmol), tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL) bajo nitrógeno. La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc, se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el crudo por HPLC para dar 51 mg de (5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanamina. LCMS: TR 0,96 min, MH+ 226,90.

1-(5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina. A una solución de éster terc-butilico del ácido 5-bromo-3-bromometil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió hidrocloreto de dimetilamina (25 mg, 0,31 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado para dar una 1-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina cruda que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 0,28 min; MH+ 354,90.

2-(5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetonitrilo. A una solución de éster terc-butilico del ácido 5-bromo-3-bromometil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol) en etanol (5 mL), se añadió una solución de cianuro de potasio (18 mg, 0,28 mmol) en agua (0,50 mL). La reacción se agitó a 50 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó después, se secó y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar 26 mg de 2-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetonitrilo. LCMS: TR 0,92 min; MH+ 236,80; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,94 (br. s., 1 H) 8,63 (dd, J=11,67, 2,13 Hz, 2 H) 4,40 (s, 2 H).

2-(5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetonitrilo. Una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (1,0 g, 4,7 mmol), éster t-butilico del ácido (2-oxo-etil)carbámico (1,12 g, 7,0 mmol) y ácido acético (0,27 mL, 4,69 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 g, 9,4 mmol). La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó con agua (1 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), y se concentró. Se purificó el crudo por ISCO (gradiente de EtOAc/hexano) para dar 2-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetonitrilo (0,74 g). LCMS: TR 1,28 min; MH+ 355,80; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,15 - 12,34 (m, 1 H) 8,40 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 6,85 (br. s., 2 H) 3,23 - 3,33 (m, 2 H) 3,18 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 1,37 (s, 9 H).

Ejemplo 59: Síntesis de 2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida:



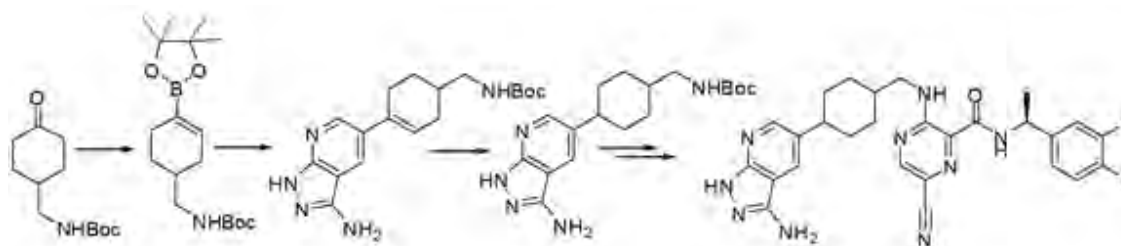
Síntesis de ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico. A una mezcla de ácido 2-cloro-5-trifluorometil-nicotínico (0,5 g, 2,0 mmol) e hidrocloreto de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamina (0,60 g, 2,2 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5,0 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,2 mL, 6,6 mmol).

La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5 %. La capa orgánica se separó entonces, se secó y se concentró. El precipitado formado se filtró y se lavó con hexano para dar ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)-5-(trifluorometil)nicotínico (0,46 g). MH+ 422,90; se purificó una pequeña porción por HPLC para dar: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,71 (br. s., 1 H) 8,97 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,03 Hz, 2 H) 7,33 (d, J=8,03 Hz, 2 H) 4,78 (d, J=6,02 Hz, 2 H) 1,28 (s, 12 H).

Síntesis de N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida. Una solución de ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino]-5-trifluorometil-nicotínico (100 mg, 0,24 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,14 g, 0,38 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,71 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió 5-fluoro-piridin-2-ilamina (53 mg, 0,47 mmol), y la reacción se agitó a 45 °C durante la noche. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, después con agua (3x). La capa orgánica se separó entonces, se secó y se concentró. El crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (119 mg). LCMS: TR 2,00 min; MH+ 516,90; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,25 (s, 1 H) 8,87 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 8,37 - 8,57 (m, 3 H) 8,11 (dd, J=9,16, 4,14 Hz, 1 H) 7,80 (td, J=8,66, 3,01 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=7,78 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=8,03 Hz, 2 H) 4,74 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 1,28 (s, 12 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -59,16 (s, 3 F) -132,49 (s, 1 F).

Síntesis de 2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida. Una solución de N-(5-fluoro-piridin-2-il)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino]-5-trifluorometil-nicotinamida (100 mg, 0,2 mmol) y 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (49 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 mL) se desgasificó durante 10 min, se añadieron bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (13 mg, 0,019 mmol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,5 mL, 0,58 mmol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (5x). La fase orgánica se separó después, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar 2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(5-fluoro piridin-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida (42 mg). MH+ 522,90; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,26 (s, 1 H) 8,90 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 8,68 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,34 - 8,58 (m, 4 H) 8,12 (dd, J=9,16, 4,14 Hz, 1 H) 7,81 (td, J=8,72, 3,14 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,03 Hz, 2 H) 7,47 (d, J=8,03 Hz, 2 H) 4,77 (d, J=5,77 Hz, 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -62,99 (s, 3 F) -78,50 (TFA, s, 4 F) -136,34 (s, 1 F).

Ejemplo 60: Síntesis de (S)-3-((4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)ciclohexil)metilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida:



Síntesis de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil)metilcarbamato de terc-butilo. Se enfriaron a -78 °C hexametildisilazida de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (9,2 mL, 9,24 mmol) y 5 mL de THF seco. Se añadió gota a gota una solución de éster terc-butilico del ácido (4-oxo-ciclohexilmetil)-carbámico (1,0 g, 4,4 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió lentamente N-fenilbis(trifluorometano-sulfonimida) (1,57 g, 4,4 mmol) en THF seco (10 mL) a -78 °C, y la mezcla de reacción se agitó de -78 a 5 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se sofocó con NH₄Cl acuoso 2 M, se extrajo con éter, se lavó con NaHCO₃ acuoso, y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el intermedio triflato como un aceite amarillo claro que se disolvió después en sulfóxido de dimetilo (10 mL). A esto, se añadió bis(pinacolato)diboro (1,12 g, 4,4 mmol). La solución de reacción se desgasificó después con argón. Se añadieron entonces complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,36 g, 0,44 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (0,24 g, 0,44 mmol) y acetato de potasio (1,73 g, 17,6 mmol). La reacción se calentó después a 80 °C durante la noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se enjuagó con exceso de EtOAc. Se lavó el filtrado con salmuera, después con agua, se secó y se concentró. Después se cargó el crudo sobre una columna pequeña de gel de sílice, se eluyó con 25/75 de EtOAc/hexano y se concentró. Después se purificó el crudo por HPLC para dar (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enil) metilcarbamato de terc-butilo como un aceite amarillo claro (0,66 g). LCMS: TR 1,94 min; MH⁺ 238,00 (Producto-Boc) y 360,00 (P+Na). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,76 - 6,88 (m, 1 H) 6,40 (br. s., 1 H) 2,82 (t, J=6,02 Hz, 2 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 1,85 - 1,99 (m, 1 H) 1,63 (d, J=4,77 Hz, 3 H) 1,37 (s, 9 H) 1,18 (s, 13 H).

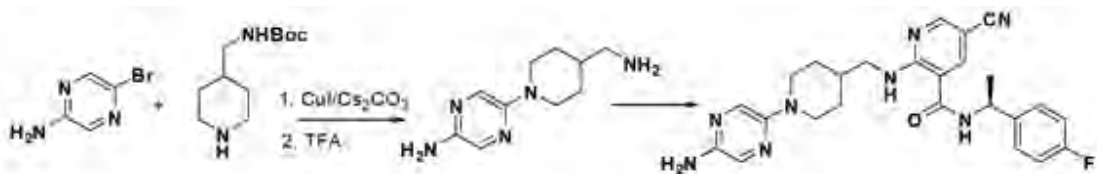
Síntesis de (4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)ciclohex-3-enil)metilcarbamato de terc-butilo. Una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (140 mg, 0,68 mmol), éster terc-butilico del ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enilmetil]-carbámico (200 mg, 0,59 mmol) y 1,4-dioxano (4,0 mL), se desgasificó durante 10 min. Se añadieron entonces tetraquis(trifenilfosfina)paldio(0) (69 mg, 0,06 mmol) y una solución de fosfato de potasio (504 mg, 2,4 mmol) en agua (1,0 mL). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x). La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar (4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)ciclohex-3-enil) metilcarbamato de terc-butilo (76 mg). LCMS: TR 1,15 min; MH⁺ 344,00.

Síntesis de (4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo. Una mezcla de éster terc-butilico del ácido [4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-ciclohex-3-enilmetil]-carbámico (70 mg, 0,2 mmol) y dióxido de platino (5 mg, 0,02 mmol) en metanol (5 mL), se desgasificó con argón, después se rellenó nuevamente con hidrógeno (3x). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo balón de hidrógeno durante la noche. Después se separó el sólido por filtración. Se concentró el filtrado. El (4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo crudo (45 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 1,07 min. (método 10_90_2m); MH⁺ 246,00 (P-Boc).

Síntesis de 5-(4-(aminometil)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina. Una mezcla de éster terc-butilico del ácido [4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-ciclohexilmetil]-carbámico (45 mg, 0,13 mmol), cloruro de metileno (2,0 mL, 0,031 mol) y ácido trifluoroacético (0,2 mL, 2,0 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se neutralizó con NH₃ 2 M en metanol y después se eliminó el disolvente. El crudo (30 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 1,45 min; MH⁺ 246,00.

Síntesis de (S)-3-((4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)ciclohexil)metilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida. A una solución de 5-(4-(aminometil)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (30 mg, 0,1 mmol) y [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-ciano-3-fluoro-pirazin-2-carboxílico (87 mg, 0,28 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1,0 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,055 g, 0,43 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y después con agua. La fase orgánica se separó después, se secó y se concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar (S)-3-((4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)ciclohexil)metilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida (15 mg). LCMS: TR 1,29 min; MH⁺ 532,00; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,59 - 12,25 (m, 1 H) 9,39 - 9,57 (m, 1 H) 9,31 (dd, J=8,28, 3,51 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,29 (dd, J=14,81, 1,51 Hz, 1 H) 7,90 - 8,08 (m, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 1 H) 7,32 - 7,44 (m, 1 H) 7,27 (br. s., 1 H) 5,03 - 5,21 (m, 1 H) 3,61 (dd, J=16,56, 7,53 Hz, 2 H) 2,64 - 2,79 (m, 1 H) 2,05 (br. s., 1 H) 1,57 - 1,93 (m, 8 H) 1,36 - 1,55 (m, 5 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -139,01 - -138,71 (m, 1 F), -141,60 - -141,30 (m, 1 F).

Ejemplo 61: (S)-2-(((1-(5-aminopirazin-2-il)piperidin-4-il)metil)amino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida:

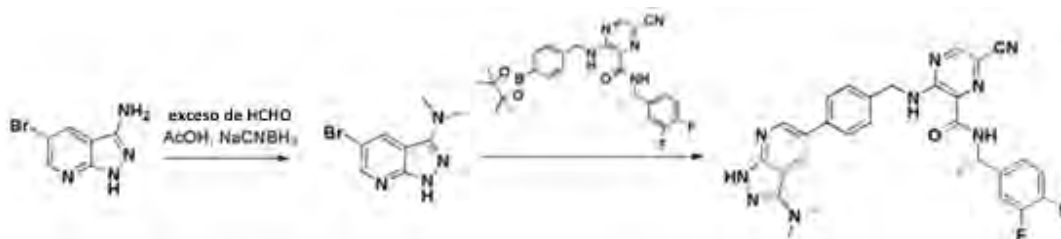


Una mezcla sólida de 5-bromo-pirazin-2-ilamina (0,25 g, 1,4 mmol), éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico (0,46 g, 2,2 mmol), yoduro de cobre(I) (0,0055 g, 0,029 mmol), carbonato de cesio (0,94 g, 2,9 mmol), se desgasificó y se enjuagó con nitrógeno con agitación magnética. Se añadió N,N-dimetilformamida (2 mL, 20 mmol) por medio de una jeringa y seguido con 2-Isobutiril-ciclohexanona (0,048 g, 0,29 mmol). Se calentó a 90 °C durante la noche y la LC-MS demostró que no había más material partida y la formación principal del producto deseado (0,81 min, ES+/308,20). Se enfrió a temperatura ambiente y se trató con EtOAc y agua. Se secó sobre MgSO₄ y se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc 0-100 % en DCM para dar el producto deseado como un jarabe marrón claro. (nota: el material de partida que sale de la columna de gel de sílice puede ser debido a su solubilidad limitada en la mezcla de reacción y la LC-MS del sobrenadante no recogió el material de partida sólido residual). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 - 1,35 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,61 (d, J=18,32 Hz, 1 H) 1,77 (d, J=14,05 Hz, 2 H) 2,70 (td, J=12,30, 2,51 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=6,27 Hz, 2 H) 3,99 (d, J=12,55 Hz, 2 H) 4,05 - 4,15 (m, 2 H) 4,73 (br. s., 1 H) 7,65 (dd, J=8,03, 1,51 Hz, 2 H) 7,80 - 8,08 (m, 1 H).

Una solución de éster terc-butílico del ácido [1-(5-amino-pirazin-2-il)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico (0,10 g, 0,00032 mol) en ácido trifluoroacético (1 mL, 0,02 mol) y cloruro de metileno (0,9 mL, 0,01 mol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y la LC-MS demostró que la reacción era completa (0,12 min, ES+/20,8,0). Se concentró para dar el producto crudo como una sal de TFA sin purificación adicional.

A una solución de la sal de TFA de 5-(4-aminometil-piperidin-1-il)-pirimidin-2-ilamina (50,0 mg, 0,000241 mol) en sulfóxido de dimetilo (0,6 mL, 0,009 mol), se añadió N,N-diisopropiletamina (0,126 mL, 0,000724 mol), seguido por 5-ciano-2-fluoro-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida (69,3 mg, 0,000241 mol). La reacción se calentó a 90 °C durante 30 min. La LC-MS demostró que la reacción era completa (1,24 min, ES+/475,2). Se enfrió a temperatura ambiente y se trató con EtOAc y agua, se secó sobre MgSO₄. Se purificó en una columna de gel de sílice con EtOAc 0-100 % en DCM para dar el producto deseado como un sólido amarillo. (4 mg, 3 %). MS: ES+/475,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 - 1,49 (m, 2 H) 1,60 (d, J=6,78 Hz, 3 H) 1,86 (d, J=12,30 Hz, 3 H) 2,73 (t, J=12,05 Hz, 2 H) 3,33 - 3,56 (m, 2 H) 3,98 - 4,07 (m, 4 H) 5,12 - 5,27 (m, 1 H) 6,61 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=8,78 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J=7,91, 5,65 Hz, 2 H) 7,67 (d, J=7,53 Hz, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 1 H) 7,89 (d, J=1,51 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,88 - 9,09 (m, 1 H) 9,00 (t, J=1,00 Hz, 1 H) 9,25 - 9,26 (m, 1 H).

Ejemplo 62: Síntesis de (S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-(4-(3-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)pirazin-2-carboxamida:

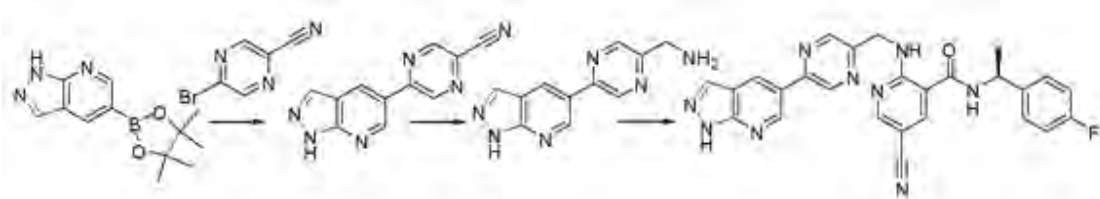


Síntesis de 5-bromo-N,N-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina. A una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (200 mg, 0,9 mmol) y formaldehído (2,0 mL, 27 mmol) en ácido acético (10 mL, 180 mmol), se añadió una solución de cianoborohidruro de sodio (195 mg, 3,10 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). La mezcla se agitó después a 0 °C durante la noche. Se sofocó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (2x), salmuera, y después NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El crudo (153 mg, pureza ~60 %) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: TR 1,09 min., MH+ 241,5.

Una solución de [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-ciano-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]pirazin-2-carboxílico (181 mg, 0,348 mmol) y (5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-dimetil-amina (140 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL), se desgasificó durante 10 min y se añadieron bis(triciclohexilfosfina)-paladio (0) (19,4 mg, 0,029 mmol) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ en agua (0,73 mL, 0,87 mmol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (5x). La fase orgánica se separó después, se secó (MgSO₄), y se concentró. El crudo se purificó entonces por HPLC para dar el

producto deseado 37 mg. LCMS: TR 1,82 min; MH^+ 554,2; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12,45 (s, 1 H) 9,75 (t, $J=5,90$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,66 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,52 (ddd, $J=11,92, 7,91, 2,01$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,33 - 7,40 (m, 1 H) 7,26 (br. s., 1 H) 5,12 (quintete, $J=7,22$ Hz, 1 H) 4,62 - 4,84 (m, 2 H) 3,05 (s, 6 H) 1,52 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm -138,99 - -138,73 (m, 1 F), -141,59 - -141,31 (m, 1 F).

Ejemplo 63: 5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirazin-2-ilmetil]-amino]-nicotinamida:

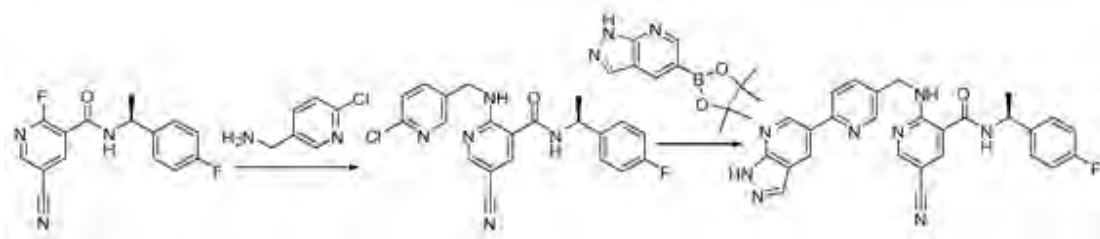


5-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirazin-2-carbonitrilo: Una solución de 5-bromo-pirazin-2-carbonitrilo (0,078 g, 0,00042 mol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (102 mg, 0,000416 mol) en 1,4-dioxano (1,70 mL), se desgasificó con argón durante 5 min. Después se añadió Bis(triciclohexilfosfina)-paladio (0) (22 mg, 0,00033 mol), seguido por solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,90 mL, 0,0011 mol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y después con cloruro de sodio saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-10 % metanol en cloruro de metileno como eluyente. Se aislaron 23 mg (25 %) del producto ($R_f=0,46$ en metanol al 10 % en cloruro de metileno). ESI-MS ($M+H^+$): 222,92.

5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirazin-2-ilmetil]-amino]-nicotinamida. Se lavó el catalizador de níquel Raney (aproximadamente 50 mg) 5x con metanol. Se añadió una solución de 5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirazin-2-carbonitrilo (0,0144 g, 0,0648 mmol) en amoníaco 2,0 M en metanol (2,0 mL, 4,0 mmol). Se estrajo el aire de la reacción brevemente, después se agitó bajo hidrógeno (balón) durante 90 min. La mezcla se diluyó con metanol, después se filtró a través de un filtro PTFE. Después se lavó el filtro con ACN, después con ACN-MeOH, y el filtrado se concentró a vacío. Se diluyó la muestra con metanol y se evaporó (repetición). El residuo se recogió en sulfóxido de dimetilo (1,0 mL) y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (57 μ L, 0,33 mmol), y 5-ciano-2-fluoro-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida (22 mg, 0,076 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la reacción en acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1,4 mg del producto, como sal de TFA (3,6 %). ESI-MS ($M+H^+$): 493,90; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,84 (br. s., 1H), 9,61 (t, $J = 5,40$ Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 5,65, 8,41$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 8,91$ Hz, 2H), 5,13 (quintete, $J = 6,96$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 5,27$ Hz, 2H), 1,47 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H). 0,2 TFA por molécula.

El Ejemplo 64 se sintetizó de una manera concordante con el Ejemplo 63.

Ejemplo 65: 5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-ilmetil]-amino]-nicotinamida:

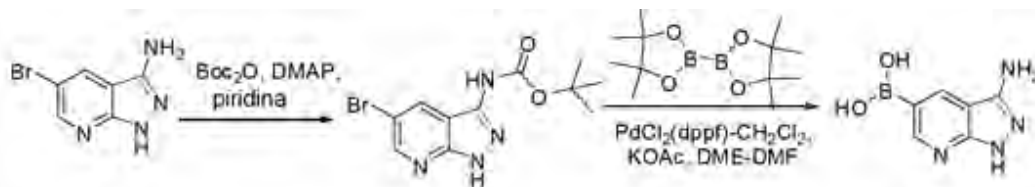


2-[[6-Cloro-piridin-3-ilmetil]-amino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. A una solución en agitación de 5-ciano-2-fluoro-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida (0,400 g, 0,00139 mol) en sulfóxido de dimetilo (8,5 mL) se añadió (6-cloro-piridin-3-il)-metilamina (401 mg, 0,00281 mol), seguido por N,N-diisopropiletilamina (1,3 mL, 0,0075 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo 0-50 % en hexano como eluyente. Se aislaron 492

mg (86 %) de producto ($R_f=0,79$ en hexano/acetato de etilo 1:1). ESI-MS ($M+H^+$): 409,90.

5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-ilmetil]-amino]-nicotinamida. Una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (43 mg, 0,00018 mol) en 1,4-dioxano (1,00 mL) se desgasificó con argón durante 5 min. Después se añadió bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (7 mg, 0,00001 mol), seguido por solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,305 mL). Se extrajo el aire del recipiente y se agitó bajo Ar. La reacción se selló, se agitó y se calentó en microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado (+ NaCl saturado añadido para reducir la emulsión) y después con cloruro de sodio saturado. Cada lavado acuoso se extrajo con cloruro de metileno y los extractos orgánicos se reunieron. Los extractos orgánicos se evaporaron. El residuo se recogió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa. Se aislaron 45 mg (60 %) del producto como sal de TFA. ESI-MS($M+H^+$): 492,90, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,38 (t, $J = 5,90$ Hz, 1H), 9,20 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 1,26$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,76, 8,28$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 5,65, 8,41$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 8,78$ Hz, 2H), 5,10 (quintete, $J = 6,96$ Hz, 1H), 4,66 - 4,81 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H). 0,9 TFA por molécula.

Ejemplo 66: 2-[[6-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-ilmetil]-amino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida:

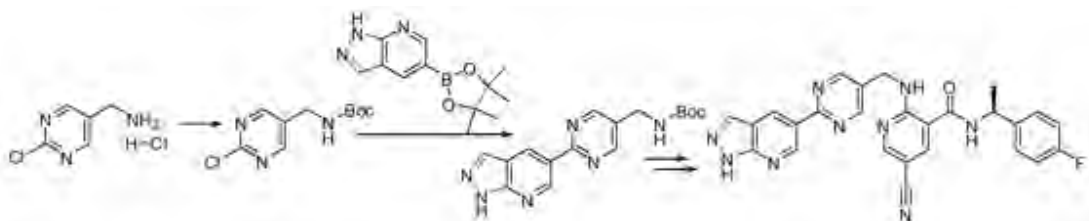


Se agitaron 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (0,500 g, 2,35 mmol) y Di-terc-butildicarbonato (0,598 g, 2,74 mmol) en piridina (10,0 mL). A la mezcla en agitación se añadió 4-dimetilaminopiridina (26 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo 0-100 % en hexano como eluyente para dar el producto ($R_f=0,27$ en hexano/acetato de etilo 1:1) con un rendimiento de 328 mg (45 %). ESI-MS($M\text{-Boc}+H$): 212,90/214,80.

Ácido 3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilborónico. Se añadieron a un vial éster terc-butílico del ácido (5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-carbámico (0,212 g, 0,677 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,216 g, 0,850 mmol) y acetato de potasio (0,277 g, 2,82 mmol) y complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) con diclorometano (53 mg, 0,065 mmol) y 1,2-dimetoxietano (2,58 mL) y N,N-dimetilformamida (1,29 mL). Se extrajo el aire de la mezcla de reacción y después se purgó con Ar (x5). La reacción se selló bajo Ar y se sometió a microondas a 110 °C durante aproximadamente 2 h (en intervalos de 30 minutos). Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se utilizó tal cual en la siguiente reacción. ESI-MS($M+H^+$): 179,00.

Los Ejemplos 67-68 se sintetizaron de una manera concordante con el Ejemplo 66.

Ejemplo 69: Síntesis de 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirimidin-5-ilmetil]-amino]-nicotinamida:

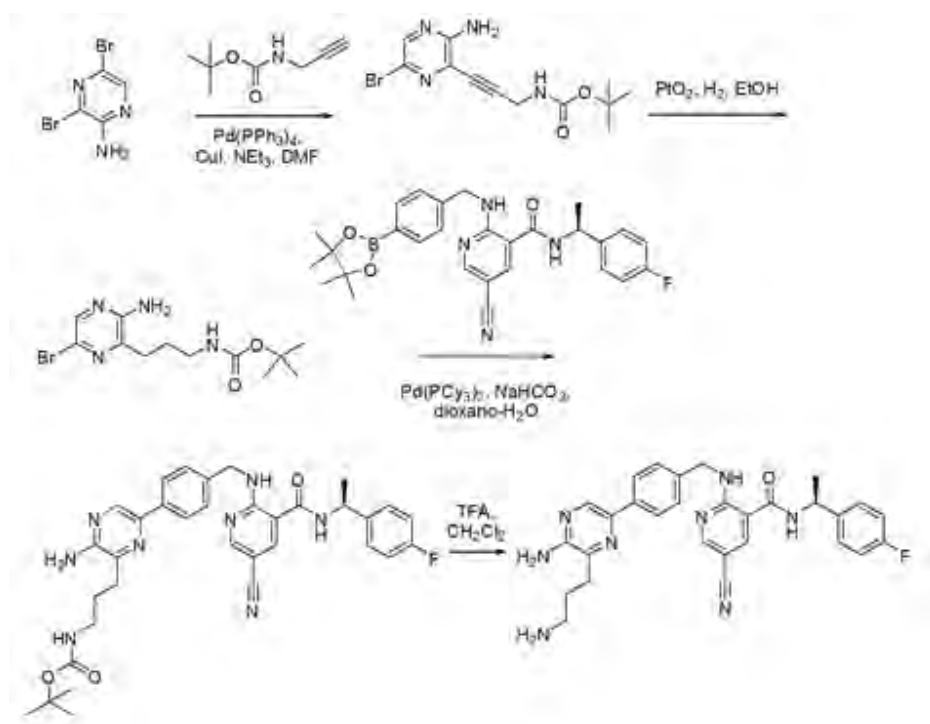


Éster terc-butílico del ácido (2-cloro-pirimidin-5-ilmetil)-carbámico. La sal hidrocloreto de (2-cloropirimidin-5-il)metanamina (0,501 g, 2,78 mmol) y Di-terc-butildicarbonato (0,675 g, 3,09 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (38 mg, 0,31 mmol) se agitaron en cloruro de metileno (12,0 mL). A esto se añadió trietilamina (1940 μL , 13,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó la reacción con DMF para ayudar a la solubilización y se añadió gel de sílice. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol 0-50 % en cloruro de metileno como eluyente. Se aislaron 212 mg (31 %). ESI-MS($M+H^+$): 243,9.

Ácido 2-[(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirimidin-5-ilmetil]-carbámico. Una solución de éster terc-butílico del ácido cloro-pirimidin-5-ilmetil)-carbámico (0,212 g, 0,000870 mol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (236 mg, 0,000961 mol) en 1,4-dioxano (3,5 mL, 0,045 mol), se desgasificó con argón durante 5 min. Después se añadió bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (60,0 mg, 0,000899 mol), seguido por solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (2,00 mL, 0,00240 mol). El recipiente se desgasificó nuevamente y se selló bajo Ar. La reacción se agitó y se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y después con cloruro de sodio saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo 0-100 % en hexano como eluyente. Se aislaron 177 mg (62 %) de producto (R_f =0,45 en acetato de etilo). ESI-MS($M+H^+$): 327,00.

5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirimidin-5-ilmetil]-amino]-nicotinamida. A una suspensión de éster terc-butílico del ácido 2-[(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirimidin-5-ilmetil]-carbámico (0,078 g, 0,24 mmol) en cloruro de metileno (1,0 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a presión. El residuo se recogió en DCM y se evaporó. Se repitió 2x. El residuo se recogió en sulfóxido de dimetilo (2,0 mL) y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (176 μ L, 1,01 mmol) y 5-ciano-2-fluoro-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida (53 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido trifluoroacético (150 μ L, 1,9 mmol) a la reacción y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa. Se reunieron las fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo 0-100 % en hexano para dar el producto con un rendimiento de 46,7 mg (51 %). ESI-MS($M+H^+$): 493,90. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,84 (br. s., 1H), 9,46 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 9,38 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,59 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 5,65, 8,41 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,10 (quintete, J = 6,90 Hz, 1H), 4,64 - 4,79 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H). 0,3 TFA por molécula.

Ejemplo 70: Síntesis de 2-[4-[5-amino-6-(3-amino-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida:



Éster terc-butílico del ácido [3-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-prop-2-inil]-carbámico. Se disolvieron 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,002 g, 3,962 mmol) y éster t-butílico del ácido prop-2-inil-carbámico (0,743 g, 4,79 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,099 g, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (14 mL) y trietilamina (5,6 mL, 40 mmol). Se extrajo el aire de la reacción y se rellenó con Ar. Se repitió 5x. Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,250 g, 0,216 mmol) y la reacción se selló y se agitó bajo Ar y se calentó a 120 °C durante 15 minutos (microondas). Se diluyó la reacción con DMF y se filtró. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol 0-10 % en

cloruro de metileno como eluyente ($R_f=0,19$ en metanol al 5 %/cloruro de metileno). Se aislaron 717 mg (55 %) de producto. ESI-MS($M+H^+$): 326,90,3

Éster terc-butílico del ácido [3-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propil]-carbámico. Se disolvió éster terc-butílico del ácido [3-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-prop-2-ynil]-carbámico (0,107 g, 0,327 mmol) en etanol (2,0 mL) y se extrajo el aire del recipiente de reacción y después se reemplazó con nitrógeno. Se añadió dióxido de platino (5 mg, estimado) y se extrajo el aire del recipiente de reacción y después se reemplazó con hidrógeno. La reacción se agitó bajo presión de hidrógeno en balón a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa PTFE y se evaporó para dar el producto con un rendimiento de 118 mg (>100 %, crudo). ESI-MS($M+H^+$): 332,90.

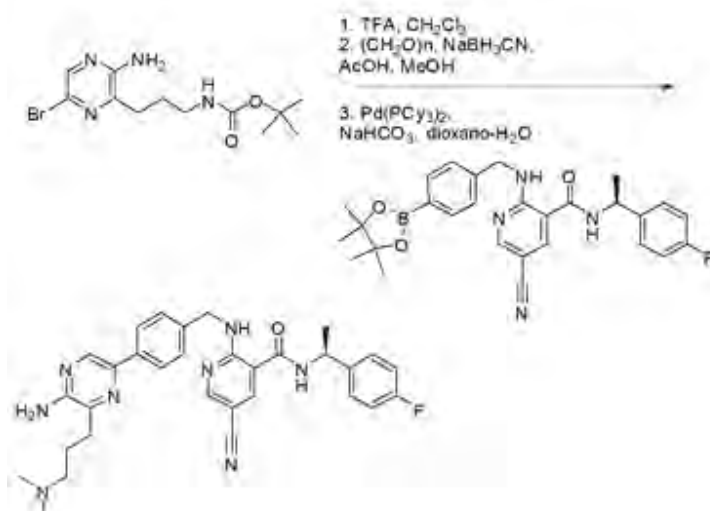
Éster terc-butílico del ácido 3-{3-amino-6-[4-((5-ciano-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il}-propil]-carbámico. Una solución de 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (163,2 mg, 0,0003261 mol) y éster terc-butílico del ácido [3-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propil]-carbámico (0,108 g, 0,000326 mol) en 1,4-dioxano (2,0 mL), se desgasificó durante 10 min, y se añadieron Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (22 mg, 0,000033 mol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,80 mL, 0,00096 mol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y después con cloruro de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el crudo por cromatografía en gel de sílice usando metanol 0-10 % en cloruro de metileno como eluyente para dar el producto deseado con un rendimiento de 56 mg (27 %). ESI-MS($M+H^+$): 625,00.

2-[4-[5-Amino-6-(3-amino-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. Se disolvió éster terc-butílico del ácido [3-(3-amino-6-[4-((5-ciano-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il)-propil]-carbámico (0,056 g, 0,090 mmol) en cloruro de metileno (1,0 mL) y ácido trifluoroacético (1,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente, después se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 28 mg como sal de TFA. ESI-MS($M+H^+$): 525,00; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,32 (t, $J = 5,52$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 7,78$ Hz, 2H), 7,68 (br. s., 2H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,78$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,53$ Hz, 2H), 5,08 (quintete, $J = 6,78$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 5,52$ Hz, 2H), 2,86 - 2,99 (m, 2H), 2,72 (t, $J = 7,03$ Hz, 2H), 2,01 (quintete, $J = 7,22$ Hz, 2H), 1,46 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H). 1,6 TFA por molécula.

Los Ejemplos 71-95 se sintetizaron de una manera concordante con el Ejemplo 70, utilizando el alquino y el éster boronato apropiados. La etapa de desprotección (la última) se omitió cuando el producto del acoplamiento Suzuki no era un carbamato de tBu.

Los Ejemplos 96-157 se sintetizaron de una manera concordante con el Ejemplo 41.

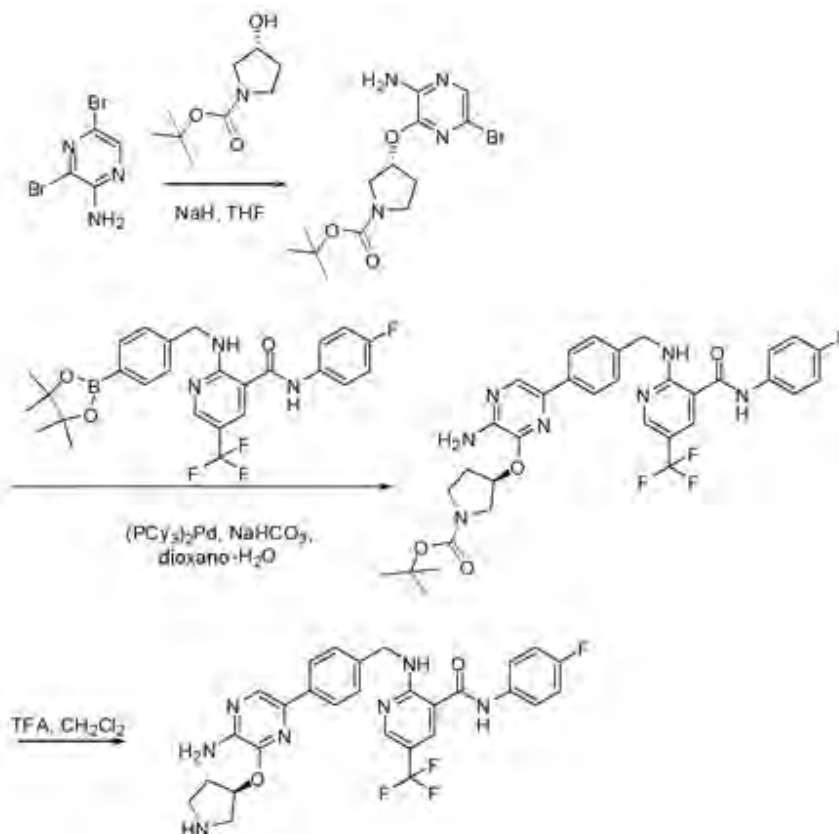
Ejemplo 158: Síntesis de (S)-2-(4-(5-amino-6-(3-(dimetilamino)propil)pirazin-2-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida:



Se disolvió éster terc-butílico del ácido [3-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-propil]-carbámico (100 mg, 0,302 mmol) en

cloruro de metileno (1,0 mL) y ácido trifluoroacético (1,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se evaporó a sequedad (3x azeotrópicamente con cloruro de metileno) y se disolvió en metanol (2,00 mL) y ácido acético (0,200 mL) y se añadió paraformaldehído (27 mg, 0,90 mmol) seguido por cianoborohidruro de sodio (101 mg, 1,61 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 días, se evaporó el disolvente, y el residuo se recogió en acetato de etilo, después se lavó con bicarbonato de sodio saturado, después se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió junto con 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (141 mg, 0,000282 mol) en 1,4-dioxano (1,5 mL). La reacción se desgasificó por extracción del aire, reemplazando después con Ar. (x5). Se añadieron bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (28 mg, 0,000042 mol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,60 mL, 0,00073 mol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó, después se recogió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado con un rendimiento de 49 mg como sal doble de TFA (25 %). ESI-MS(M+H⁺): 553,00; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (br. s., 1H), 9,33 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 5,65, 8,41 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,09 (quintete, J = 7,03 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,10 - 3,21 (m, 2H), 2,81 (d, J = 4,77 Hz, 6H), 2,70 (t, J = 7,03 Hz, 2H), 2,03 - 2,19 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H). 2,2 TFA por molécula.

Ejemplo 159: Síntesis de 2-[4-[5-amino-6-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida



Éster terc-butilico del ácido (R)-3-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico. Se lavó hidruro de sodio/aceite mineral (hidruro de sodio:aceite mineral 60:40, 0,105 g, 62 mmol) 2x con hexano, después se recogió en tetrahidrofurano (2,0 mL). A esto se añadió éster terc-butilico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (0,350 g, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, punto en el cual la reacción se ha convertido en un gel. Se añadió una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (0,235 g, 0,929 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió bicarbonato de sodio saturado. Después se extrajo el total con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna usando acetato de etilo 0-70 % en hexano como eluyente. Se aislaron (Rf=0,48 en

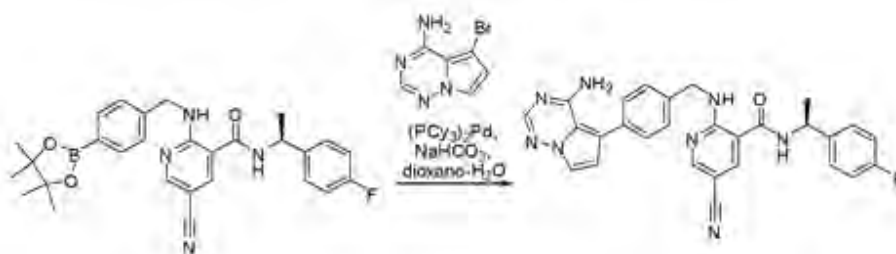
hexano/acetato de etilo 1:1) 160 mg (48 %) de producto. ESI-MS(M+H⁺): 358,80.

Éster terc-butílico del ácido (R)-3-[3-amino-6-(4-[[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-5-trifluorometil-piridin-2-ilamino]-metil]-fenil)-pirazin-2-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico. Una solución de N-(4-fluorofenil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida (87 mg, 0,00017 mol) y éster terc-butílico del ácido (R)-3-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (0,053 g, 0,00015 mol) en 1,4-dioxano (1,00 mL), se desgasificó extrayendo el aire y reemplazando con Ar (repetido 5x). Se añadieron Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (16 mg, 0,000024 mol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,35 mL, 0,00042 mol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, después con cloruro de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el crudo por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo 0-100 % en hexano como eluyente para dar el producto deseado con un rendimiento de 55 mg (56 %) (R_f=0,28 en hexano/acetato de etilo 1:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (br. s., 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (d, J = 10,54 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,74 - 7,86 (m, 3H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,09 (t, J = 8,53 Hz, 2H), 5,62 - 5,81 (m, 1H), 4,90 - 5,05 (m, 2H), 4,80 (d, J = 5,02 Hz, 2H), 3,43 - 3,80 (m, 4H), 2,26 (br. s., 2H), 1,49 (br. s., 9H).

2-[4-[5-Amino-6-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida. Se disolvió éster terc-butílico del ácido (R)-3-[3-amino-6-(4-[[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-5-trifluorometil-piridin-2-ilamino]-metil]-fenil)-pirazin-2-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (0,055 g, 0,082 mmol) en cloruro de metileno (1,5 mL) y ácido trifluoroacético (0,50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 27,5 mg (42 %) como sal doble de TFA. ESI-MS(M+H⁺): 568,52. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,00 (br. s., 2H), 8,90 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,63 - 7,74 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,71 (br. s., 1H), 4,73 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,46 - 3,58 (m, 2H), 3,31 - 3,45 (m, 2H), 2,16 - 2,35 (m, 2H). 1,6 TFA por molécula.

Los Ejemplos 160-173 se sintetizaron de una manera concordante con el Ejemplo 159.

Ejemplo 174: Síntesis de 2-[4-(4-amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida:

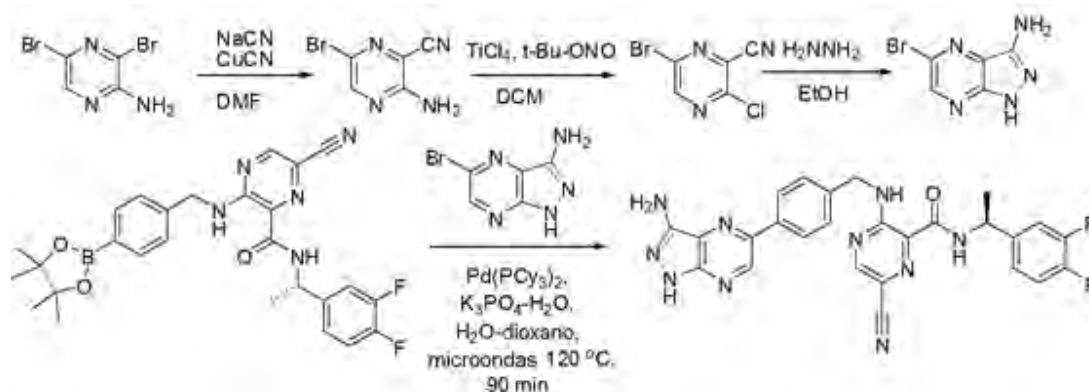


La síntesis de 5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina está descrita en WO2007056170A2. La síntesis de 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina está descrita en WO2007056170A2.

2-[4-(4-Amino-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. Una solución de 5-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (0,0562 g, 0,264 mmol) y 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (0,145 g, 0,290 mmol) en 1,4-dioxano (4,00 mL), se desgasificó bajo argón (5x). Se añadieron bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (0,0194 g, 0,0290 mmol) y bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,660 mL, 0,791 mmol). La mezcla se desgasificó bajo argón y después se calentó en microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua y, después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado como una sal doble de TFA. ESI-MS(M+H⁺): 507,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 - 8,87 (m, 1H), 8,47 - 8,49 (m, 1H), 8,28 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,50 (s, 4H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 6,87 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 5,14 - 5,23 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 1,56 (d, J = 7,03 Hz, 3H). 2 TFA por molécula.

Los Ejemplos 175-181 se sintetizaron de una manera concordante con el Ejemplo 174.

Ejemplo 182: Síntesis de [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)-bencilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico:



3-Amino-6-bromopirazin-2-carbonitrilo. A una mezcla de cianuro de sodio (7,7 g, 156 mmol, 1,0 equiv.) y cianuro de cobre(I) (14,0 g, 156 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (400 mL), se añadió una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (39,5 g, 156 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (100 mL) a través de un embudo de adición a 120 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a 120 °C durante la noche. Una vez terminada, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (2 L) y se lavó con agua (1 L). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (600 g de gel de sílice), eluyendo con acetato de etilo al 10 % en heptano (4 L) y acetato de etilo al 20 % en heptano (8 L) para dar el compuesto del título (16 g, 52 % de rendimiento). EI-MS(M⁺): 197,9; ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,39 (bs, 2H).

6-Bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo. A una suspensión de 3-amino-6-bromopirazin-2-carbonitrilo (13,0 g, 65,3 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (520 mL), se añadió una solución 1,0 M de tetracloruro de titanio en diclorometano (65,3 mL, 65,3 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió nitrito de *t*-butilo (20,2 g, 196 mmol, 3,1 equiv.) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminada, la mezcla de reacción se sofocó con agua (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó en una columna AnaLogix (SF40-115 g). El gradiente utilizado para la purificación fue 5 minutos de heptano isocrático seguido por una rampa de 20 minutos hasta acetato de etilo al 15 % en heptano. Las fracciones puras se reunieron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (12,0 g, 85 % de rendimiento). ESI-MS(M+H⁺): 217,9; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H).

5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-amina. A una solución de 6-bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (9,6 g, 43,9 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (200 mL), se añadió monohidrato de hidrazina (8,8 g, 176 mmol, 4,0 equiv.) y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Una vez terminada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con MTBE (30 mL) para dar el compuesto del título (6,5 g, 69 % de rendimiento). ESI-MS(M+H⁺): 213,9; ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,66 (bs, 1H), 8,54 (s, 1H), 5,84 (bs, 2H).

[(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)-bencilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico. Se recogieron 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-ilamina (0,0699 g, 0,327 mmol) y [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-ciano-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-pirazin-2-carboxílico (0,200 g, 0,385 mmol) en 1,4-dioxano (1,7 mL). Se extrajo el aire de la mezcla de reacción y se reemplazó con Ar (5x). Se añadió fosfato de potasio monohidrato (0,165 g, 0,718 mmol) en agua (0,42 mL, 23 mmol), y se extrajo de nuevo el aire de la mezcla de reacción y se reemplazó con Ar (2x). Después se añadió Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (0,0160 g, 0,0239 mmol), y la reacción se selló. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y después con salmuera (2x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido amarillo (66,2 mg, 38,5 % de rendimiento). ESI-MS (M+H⁺): 526,9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,41 (s, 1H), 9,77 (t, *J* = 5,90 Hz, 1H), 9,31 - 9,36 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 7,52 (ddd, *J* = 2,13, 7,91, 12,05 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 5,09 - 5,17 (m, 1H), 4,73 - 4,78 (m, 2H), 1,49 - 1,54 (m, 3H). Sin TFA por molécula (precursora).

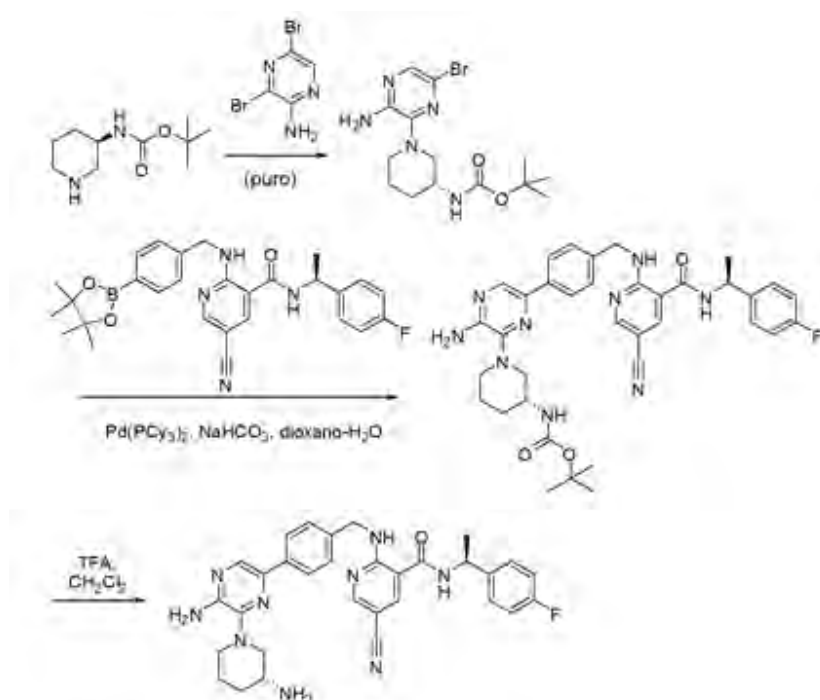
Los Ejemplos 183-184 se sintetizaron de una manera concordante con el Ejemplo 182.

Ejemplo 185: Síntesis de 2-[4-(5-amino-6-pirrolidin-3-ilmetil-pirazin-2-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. En la reacción se disolvió éster *tert*-butilico del ácido 3-{3-amino-6-[4-({5-ciano-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-

etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino}-metil)-fenil]-pirazin-2-ilmetil]-pírrolidin-1-carboxílico (0,065 g, 0,10 mmol) en cloruro de metileno (3,0 mL) y ácido trifluoroacético (0,50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 33,3 mg (37 %) como sal triple de TFA. ESI-MS(M+H⁺): 551,00, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,33 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,60 - 8,77 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 5,65, 8,66 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,09 (quintete, J = 7,03 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,44 - 3,57 (m, 1H), 3,22 - 3,34 (m, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 2,68 - 2,92 (m, 4H), 2,16 (dd, J = 5,65, 10,42 Hz, 1H), 1,59 - 1,72 (m, 1H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H). 2,6 TFA por molécula.

Los Ejemplos 186-187 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 185.

Ejemplo 188: Síntesis de 2-{4-[5-amino-6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida:



Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-3-il]-carbámico. A una solución de éster terc-butílico del ácido (R)-piperidin-3-il-carbámico (0,098 g, 0,49 mmol) en 1,4-dioxano (0,50 mL), se añadieron 3,5-dibromopirazin-2-amina (0,121 g, 0,478 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (100 µL, 0,574 mmol). La mezcla se sometió a microondas durante 3 h a 150 °C. La solución se diluyó con DCM y se añadió gel de sílice. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía rápida (EtOAc 0-50 %/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido. Se aislaron 138 mg (78 %), R_f=0,08 en hexano/acetato de etilo 3:1. ESI-MS(M+H⁺): 371,90/373,90.

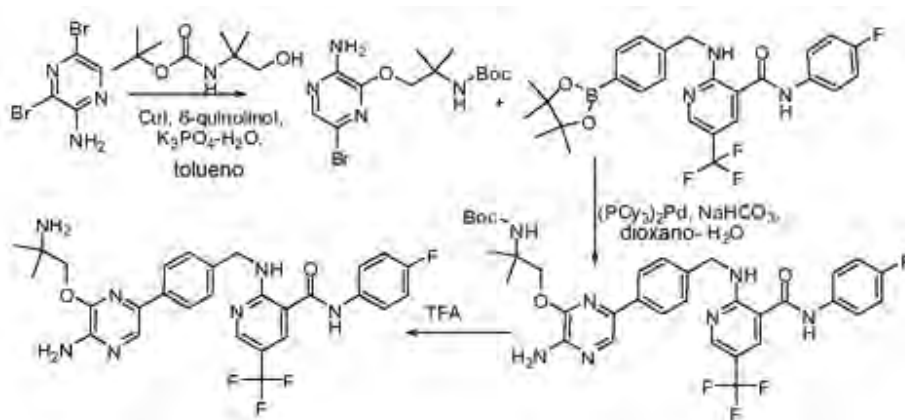
Éster terc-butílico del ácido ((R)-1-{3-amino-6-[4-({5-ciano-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il}-piperidin-3-il)-carbámico. Una solución de 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (76 mg, 0,00015 mol) y éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-piperidin-3-il]-carbámico (0,046 g, 0,00012 mol) en 1,4-dioxano (1,00 mL), se desgasificó extrayendo del aire y reemplazando con Ar (repetido 5x). Se añadieron Bis(triclorhexilfosfina)paladio (0) (9,4 mg, 0,000014 mol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,35 mL, 0,00042 mol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, después con cloruro de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el crudo por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo 0-75 % en hexano como eluyente para dar el producto deseado con un rendimiento de 69 mg (84 %). ESI-MS(M+H⁺): 666,00.

2-[4-[5-Amino-6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. En la reacción se disolvió éster terc-butílico del ácido ((R)-1-{3-amino-6-[4-({5-ciano-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il}-piperidin-3-il)-carbámico (0,069 g, 0,10 mmol) en cloruro de

metileno (3,0 mL) y ácido trifluoroacético (0,50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 55,0 mg (66 %) como sal doble de TFA. ESI-MS(M+H⁺): 566,00. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,31 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (br. s., 3H), 7,84 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 5,77, 8,53 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,08 (quintete, J = 7,03 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 3,47 (d, J = 12,55 Hz, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 2H), 2,94 (br. s., 1H), 1,84 - 1,97 (m, 2H), 1,68 (br. s., 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H). 2,2 TFA por molécula.

Los Ejemplos 189-199 se sintetizaron de una manera concordante con el Ejemplo 188 a partir de la N-Boc-diamina y éster boronato apropiados.

- 10 Ejemplo 200: Síntesis de 2-{4-[5-amino-6-(2-amino-2-metil-propoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida:



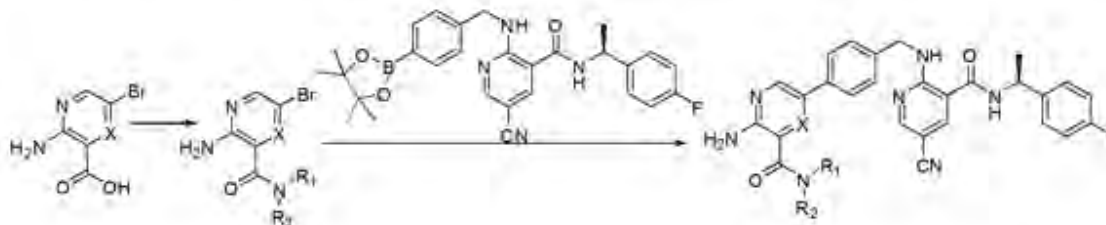
- 15 Éster terc-butílico del ácido [2-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-carbámico. Se añadieron 8-quinolinol (0,0290 g, 0,200 mmol), 3,5-dibromopirazin-2-amina (0,253 g, 1,00 mmol), y fosfato de potasio monohidrato (0,460 g, 2,00 mmol) a un vial con tapón de rosca y se añadió tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y se reemplazó con Ar (3x). Se añadió yoduro de cobre(I) (0,0190 g, 0,100 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se desgasificó de nuevo y se reemplazó con Ar (2x). Se añadió a la mezcla de reacción una solución de éster t-butílico del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-carbámico (0,189 g, 1,00 mmol) en tolueno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas, bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 0-100 % en hexano) para dar el compuesto del título (10,8 mg, 3 % de rendimiento). ESI-MS(M+H⁺): 361,07.

- 25 Éster terc-butílico del ácido {2-[3-amino-6-(4-{[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-5-trifluorometil-piridin-2-ilamino]-metil}-fenil)-pirazin-2-iloxi]-1,1-dimetil-etil}-carbámico. Una solución de N-(4-fluorofenil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida (0,0252 g, 0,0000488 mol) y éster terc-butílico del ácido [2-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (0,00980 g, 0,0000271 mol) en 1,4-dioxano (0,529 mL), se desgasificó extrayendo el aire y reemplazando con Ar (repetición 5x). Se añadieron Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (0,00181 g, 0,00271 mmol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (154 µL, 0,000184 mol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, después con cloruro de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc 0-50 % en hexano como eluyente para dar el producto con un rendimiento de 15,7 mg (86,4 %). ESI-MS(M+H⁺): 670,47.

- 35 2-{4-[5-Amino-6-(2-amino-2-metil-propoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida. Se disolvió éster terc-butílico del ácido {2-[3-amino-6-(4-{[3-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-5-trifluorometil-piridin-2-ilamino]-metil}-fenil)-pirazin-2-iloxi]-1,1-dimetil-etil}-carbámico (0,0157 g, 0,0234 mmol) en cloruro de metileno (3,0 mL) y ácido trifluoroacético (0,50 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 2,9 mg (18 %) como mono-sal de TFA. ESI-MS(M+H⁺): 570,16. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10,24 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 1,00, 2,26 Hz, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 2H), 7,65 (ddd, J = 3,01, 4,89, 9,16 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,06 - 7,11 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,52 (s, 6H). 1,4 TFA por molécula.

- 40 Ejemplo 201: Síntesis de (S)-2-(4-(6-amino-5-carbamoilpiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-

fluorofenil)etil)nicotinamida:

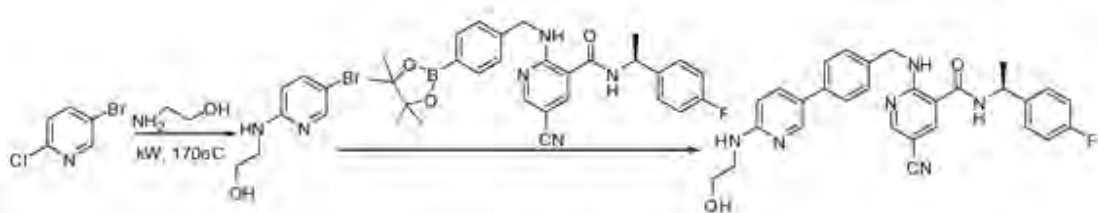


A una solución de ácido 2-amino-5-bromonicotínico (216 mg, 1,0 mmol) en THF (4 mL) se añadieron NH₄Cl (265 mg, 5,0 mmol, 5,0 equiv.), TEA (505 mg, 5,0 mmol, 5,0 equiv.) y HATU (760 mg, 2,0 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió H₂O (20 mL) y el residuo se extrajo con EA (30 mL x3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para obtener el compuesto 2-amino-5-bromonicotinamida como un sólido amarillo (54 mg, rendimiento: 25 %). ESI-MS (M+H⁺): 215,9; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,14 (br, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (br, 2H).

A una solución de (S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilamino)nicotinamida (165 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.) en dioxano (2 mL), se añadieron 2-amino-5-bromonicotinamida (65 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv.), Pd(dppf)Cl₂DCM (25mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y una solución de K₂CO₃ (82 mg, 0,6 mmol, 2,0 equiv.) en H₂O (0,4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió H₂O (30 mL) y el residuo se extrajo con EA (50 mL x3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para obtener (S)-2-(4-(6-amino-5-carbamoilpiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida como un sólido blanco (80 mg, rendimiento: 53 %). ESI-MS (M+H⁺): 510,2 HPLC: 90,57 %. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,33 (s, 1H), 9,01-9,00 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (br, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 7H), 7,17-7,13 (m, 2H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 1,46-1,45 (m, 3H).

Los Ejemplos 202-221 se sintetizaron de una manera concordante con el Ejemplo 201 a partir de la amina y éster boronato apropiados. Fue necesaria una desprotección ácida como una etapa final. Nótese que, para estas reacciones, se usó hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) en lugar de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) en la etapa de acoplamiento de la amida, por analogía con la síntesis de [(R)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-amida y [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico. Nótese que, para estos compuestos, la etapa de acoplamiento de Suzuki se realizó con Bis(triclorhexilfosfina)paladio (0) como catalizador, por analogía con la síntesis de 5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirazin-2-carbonitrilo.

Ejemplo 222: Síntesis de 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-bencilamino]-nicotinamida:



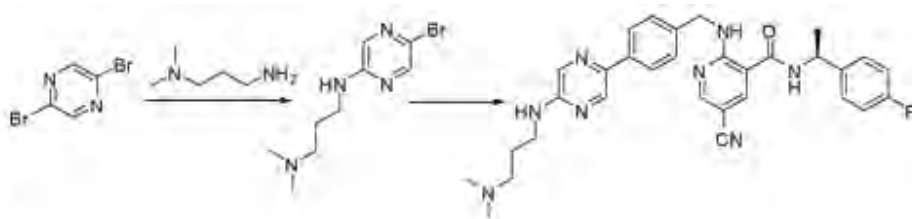
2-(5-Bromo-piridin-2-ilamino)-etanol. Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-piridina (0,612 g, 3,18 mmol) en etanolamina (1,92 mL, 31,8 mmol) se calentó en un horno de microondas durante 2 h a 170 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (cloruro de metileno) para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento de 71 %. ESI-MS(M+H⁺): 216,9/218,9.

5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-bencilamino]-nicotinamida. Una solución de 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]nicotinamida (0,1076 g, 0,2150 mmol) y 2-(5-bromo-piridin-2-ilamino)-etanol (0,05601 g, 0,2580 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,00 mL, 25,8

mmol) se desgasificó bajo argón. Se añadieron después complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (0,0157 g, 0,0192 mmol) y carbonato de sodio 1,2 M en agua (0,538 mL, 0,645 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 3 horas, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. ESI-MS(M+H⁺): 510,9; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 - 8,87 (m, 1H), 8,43 - 8,49 (m, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 1H), 8,21 - 8,25 (m, 1H), 8,03 - 8,06 (m, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,18 - 7,21 (m, J = 0,50 Hz, 1H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 5,14 - 5,22 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,84 (d, J = 10,29 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 10,29 Hz, 2H), 2,67 (s, 1H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H). 2 TFA por molécula.

Los Ejemplos 223-224 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 222.

- 10 Ejemplo 225: Síntesis de 5-ciano-2-{4-[5-(3-dimetilamino-propilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida:

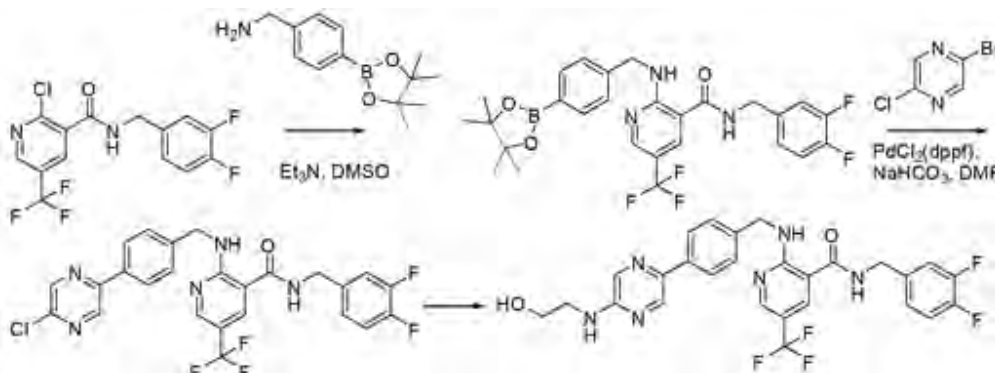


- 15 N'-(5-Bromo-pirazin-2-il)-N,N-dimetil-propan-1,3-diamina. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1740 mL, 0,9988 mmol) a una solución de 2,5-dibromo-pirazina (0,2376 g, 0,9988 mmol) y 1,3-propanodiamina, N,N-dimetil- (0,1020 g, 0,9988 mmol) en 1-butanol (3,00 mL, 32,8 mmol) y la mezcla se calentó a 160 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (MeOH 0-10 % en cloruro de metileno) para dar N'-(5-bromo-pirazin-2-il)-N,N-dimetil-propan-1,3-diamina con un rendimiento de 34 %. ESI-MS(M+H⁺): 260,2.

- 20 5-Ciano-2-{4-[5-(3-dimetilamino-propilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. Una solución de 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-aminobenzamida (0,130 g, 0,260 mmol) y N'-(5-bromo-pirazin-2-il)-N,N-dimetil-propan-1,3-diamina (0,0808 g, 0,312 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 mL, 64,6 mmol), se desgasificó bajo argón. Después se añadieron complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (0,0380 g, 0,0465 mmol) y una solución de carbonato de sodio 1,2 M en agua (0,650 mL, 0,779 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 3 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. ESI-MS(M+H⁺): 553,32; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 - 8,85 (m, 1H), 8,54 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 4H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 5,16 - 5,22 (m, 1H), 4,77 (br. s., 2H), 3,77 (t, J = 6,53 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,15 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H). 2 TFA por molécula.

Los Ejemplos 226-228 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 225,

Ejemplo 229: Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-(5-(2-hidroxietilamino)pirazin-2-il)bencilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida:



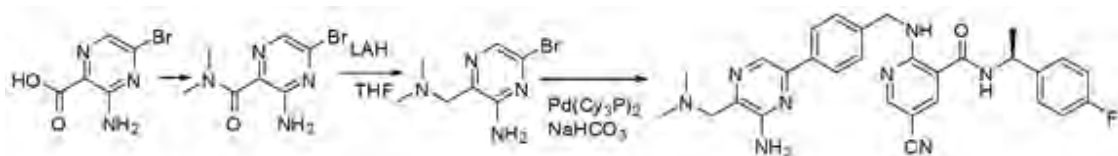
N-(3,4-Difluoro-bencil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-5-trifluorometil-nicotinamida. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,0178 mL, 28,808 mmol) a una solución de 2-cloro-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-trifluorometil-nicotinamida (0,204 g, 5,7615 mmol) e hidrocloreto de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamina; (1,5532 g, 5,7615 mmol) en sulfoxido de dimetilo (16,355 mL, 230,46 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó consecutivamente con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título con un rendimiento de 84 %. ESI-MS(M+H⁺): 548,2.

2-[4-(5-Cloro-pirazin-2-il)-bencilamino]-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-trifluorometil-nicotinamida. Una solución de N-(3,4-difluoro-bencil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-5-trifluorometil-nicotinamida (2,64 g, 0,00482 mol) y 2-bromo-5-cloro-pirazina (0,933 g, 0,00482 mol) en N,N-dimetilformamida (37,3 mL, 0,482 mol), se desgasificó bajo argón durante 10 minutos. Se añadieron complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (0,353 g, 0,000432 mol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (12,0 mL, 0,0145 mol) y la reacción se calentó a 70 °C en un baño de aceite. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua y solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó después sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, se eluyó con EtOAc 0-40 % en hexano, para dar el compuesto del título. ESI-MS(M+H⁺): 534,2; ¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇) δ 9,30 - 9,40 (m, 2H), 9,08 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 4,77 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,77 Hz, 2H).

Síntesis de N-(3,4-difluorobencil)-2-[4-(5-(2-hidroxietilamino)pirazin-2-il)-bencilamino]-5-(trifluorometil)nicotinamida: Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0110 mL, 0,0634 mmol) a una solución de 2-[4-(5-cloro-pirazin-2-il)-bencilamino]-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-trifluorometil-nicotinamida (0,028 g, 0,053 mmol) y etanolamina (0,00383 mL, 0,0634 mmol) en 1-butanol (2,00 mL, 21,9 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 170 °C durante 30 minutos. El análisis por HPLC y LCMS demostró que la reacción no era completa. Por lo tanto, la mezcla se calentó en microondas durante 45 minutos adicionales a 180 °C. Todavía la reacción no era completa. Por ello se añadió 0,1 mL de N,N-diisopropiletilamina y, la reacción se calentó en microondas en intervalos de 1 hora a 180 °C y se monitorizó por HPLC hasta su terminación. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3x). La fase orgánica se concentró a sequedad a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA. ESI-MS(M+H⁺): 559,4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 - 8,87 (m, 1H), 8,47 - 8,51 (m, 1H), 8,35 - 8,39 (m, 1H), 8,23 - 8,28 (m, 1H), 8,13 - 8,17 (m, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 4H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 5,15 - 5,24 (m, 1H), 4,75 - 4,80 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,56 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 2,69 (s, 1H), 1,56 (d, J = 7,28 Hz, 3H). 1 TFA por molécula.

Los Ejemplos 230-231 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 225.

Ejemplo 232: Síntesis de 2-[4-(5-amino-6-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida:

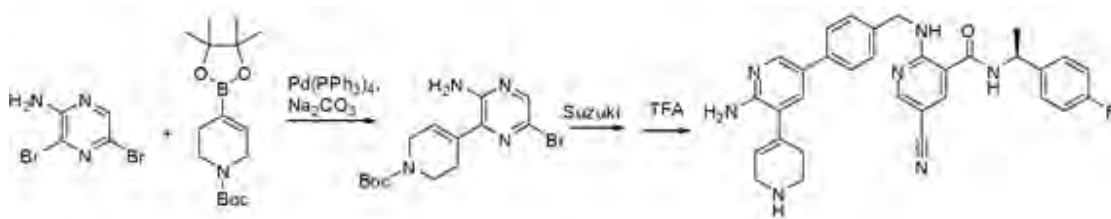


Dimetilamida del ácido 3-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxílico. Se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,36 g, 6,19 mmol) a una solución de N,N-diisopropiletilamina (3,269 mL, 18,77 mmol), ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico (0,900 g, 4,13 mmol) e hidrocloreto de dimetilamina (0,3061 g, 3,754 mmol) en N,N-dimetilformamida (20,9 mL, 2,70E2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, tras lo cual se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó después con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido marrón rojizo. ESI-MS(M+H⁺): 244,89.

6-Bromo-3-dimetilaminometil-pirazin-2-ilamina. Se añadió tetrahidroaluminato de litio 1 M en tetrahidrofurano (0,6984 mL, 0,6984 mmol) a una solución de dimetilamida del ácido 3-amino-5-bromo-pirazin-2-carboxílico (0,1556 g, 0,6349 mmol) en tetrahidrofurano (4,00 mL, 49,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se sofocó después con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título con un rendimiento de 38 %. ESI-MS(M+H⁺): 230,8.

2-[4-(5-Amino-6-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. Una solución de 5-bromo-3-dimetilaminometil-pirazin-2-ilamina (0,0554 g, 0,240 mmol) y 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (0,144 g, 0,288 mmol) en 1,4-dioxano (4,50 mL, 57,7 mmol), se desgasificó bajo argón. Se añadieron Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (0,0176 g, 0,0264 mmol) y bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,599 mL, 0,719 mmol). La mezcla se desgasificó bajo argón, después se calentó en microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó después en acetato de etilo y se lavó con agua, y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS(M+H⁺): 525,49. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 - 8,86 (m, 1H), 8,55 (br. s., 1H), 8,46 - 8,48 (m, 1H), 8,25 - 8,27 (m, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 2H), 7,37 - 7,46 (m, 4H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 5,14 - 5,22 (m, 1H), 4,77 (br. s., 2H), 4,44 (br. s., 2H), 3,11 (s, 6H), 1,55 (d, J = 7,28 Hz, 3H). 3 TFA por molécula.

Ejemplo 233: Síntesis de 2-[4-[5-amino-6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida:

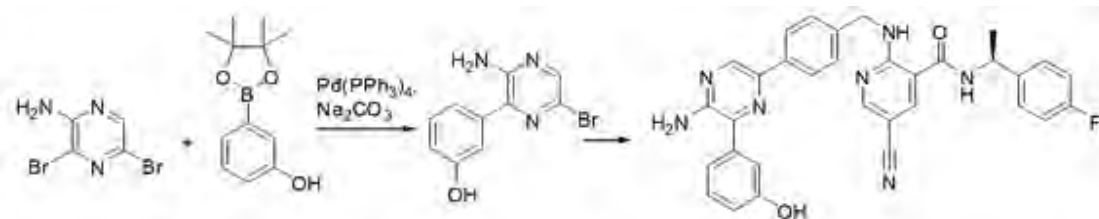


Éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico. Se reunieron 3,5-dibromopirazin-2-amina (0,4164 g, 1,646 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1-(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,5346 g, 1,729 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,09513 g, 0,08233 mmol) en un tubo para microondas de 10 mL. La mezcla se desgasificó bajo argón, después se añadieron dimetoximetano (6,00 mL, 67,8 mmol) y carbonato de sodio 1,2 M en agua (3,00 mL, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo argón, se selló y se calentó a 130 °C durante 45 minutos en el microondas. La mezcla se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua, y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía rápida (EtOAc 0-50 % en hexano) para dar el compuesto del título con 69 % de rendimiento. ESI-MS(M+H⁺): 357,21,

Éster terc-butílico del ácido 4-[3-amino-6-[4-((5-ciano-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico. Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,0679 g, 0,191 mmol) y 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (0,105 g, 0,210 mmol) en 1,4-dioxano (4,50 mL, 57,7 mmol), se desgasificó bajo argón. Se añadieron Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (0,0128 g, 0,0191 mmol) y una solución de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,478 mL, 0,573 mmol). La mezcla se desgasificó bajo argón y después se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía rápida (EtOAc 0-100 % en hexano) para dar el compuesto del título con 53 % de rendimiento. ESI-MS(M+H⁺): 649,0.

2-[4-[5-Amino-6-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. Se añadió ácido trifluoroacético (0,50 mL, 6,5 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[3-amino-6-[4-((5-ciano-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil]-pirazin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,0662 g, 0,102 mmol) en cloruro de metileno (2,00 mL, 31,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS(M+H⁺): 549,4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 - 8,85 (m, 1H), 8,77 - 8,89 (m, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 4H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 6,38 - 6,42 (m, 1H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 4,76 (br. s., 2H), 3,89 - 3,94 (m, 2H), 3,54 (t, J = 6,15 Hz, 2H), 2,92 - 2,98 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H). 1 TFA por molécula.

Ejemplo 234: Síntesis de 2-[4-[5-amino-6-(3-hidroxi-fenil)-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida:



3-(3-Amino-6-bromo-pirazin-2-il)-fenol. Se reunieron 3,5-dibromopirazin-2-amina (0,3041 g, 1,202 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametilborolan-2-il)fenol (0,2779 g, 1,262 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,06948 g, 0,06012 mmol) en un tubo para microondas de 10 mL. La mezcla se desgasificó bajo argón, después se añadieron dimetoximetano (4,00 mL, 45,2 mmol) y una solución de carbonato de sodio 1,2 M en agua (2,004 mL, 2,405 mmol). La mezcla se desgasificó bajo argón, se selló y se calentó en microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía rápida (EtOAc 0-50 % en hexano) para dar el compuesto del título con 60 % de rendimiento. ESI-MS(M+H⁺): 268,0.

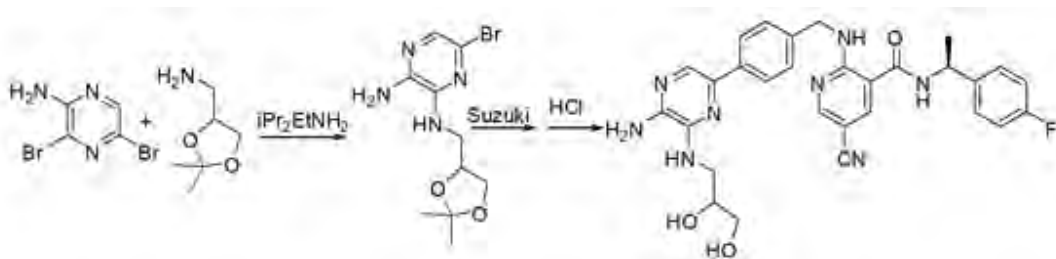
2-[4-[5-Amino-6-(3-hidroxi-fenil)-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. Una solución de 3-(3-amino-6-bromo-pirazin-2-il)-fenol (0,0542 g, 0,204 mmol) y 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (0,112 g, 0,224 mmol) en 1,4-dioxano (4,00 mL, 51,2 mmol), se desgasificó bajo argón. Se añadieron Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (0,01359 g, 0,02037 mmol) y una solución de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,5092 mL, 0,6111 mmol). La mezcla se desgasificó bajo argón y después se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó después con acetato de etilo y se lavó con agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS(M+H⁺): 560,5. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 - 8,48 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 5H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 6,94 - 6,98 (m, 1H), 5,14 - 5,21 (m, 1H), 4,75 - 4,78 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H). 2 TFA por molécula.

Los Ejemplos 235-239 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 234.

El Ejemplo 240 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 225

Los Ejemplos 241-242 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 240.

Ejemplo 243: Síntesis de 2-[4-[5-amino-6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino]- 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida:



5-Bromo-N(3)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-pirazin-2,3-diamina. Una mezcla de 3,5-dibromopirazin-2-amina (0,2819 g, 1,115 mmol), (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metilamina (0,1608 g, 1,226 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,2330 mL, 1,338 mmol) y 1,4-dioxano (3,00 mL, 38,4 mmol), se calentó en el microondas a 150 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título con 93 % de rendimiento. ESI-MS(M+H⁺): 305,2.

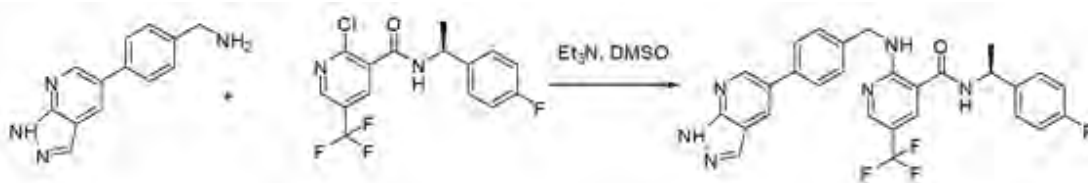
2-[4-[5-Amino-6-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-amino]-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. Una solución de 5-bromo-N(3)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-pirazin-2,3-diamina (0,0984 g, 0,324 mmol) (13538-094) y 5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamino]-nicotinamida (0,148 g, 0,295 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 mL, 51 mmol), se desgasificó bajo argón. Se añadieron Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (0,0197 g, 0,0295 mmol) y una solución de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,738 mL, 0,885 mmol). La mezcla se desgasificó bajo argón, después se calentó en microondas a 120 °C durante 20 minutos.

La mezcla de reacción se diluyó después en acetato de etilo y se lavó con agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía rápida (EtOAc 0-100 % en hexano) para dar el compuesto del título con 37 % de rendimiento. ESI-MS($\text{M}+\text{H}^+$): 597,38.

- 5 2-[4-[5-Amino-6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida. Una solución de cloruro de hidrógeno 1 M en agua (2,0 mL, 2,0 mmol) se añadió a una solución de 2-(4-[5-amino-6-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-amino]-pirazin-2-il]-bencilamino)-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida (0,065 g, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL, 6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS($\text{M}+\text{H}^+$): 557,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 - 8,85 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,86 - 7,90 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 4H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 5,14 - 5,23 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 3,89 (dd, $J = 4,27, 13,80$ Hz, 1H), 3,57 - 3,65 (m, 3H), 1,55 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H). 1 TFA por molécula.
- 10

Los Ejemplos 244-245 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 243.

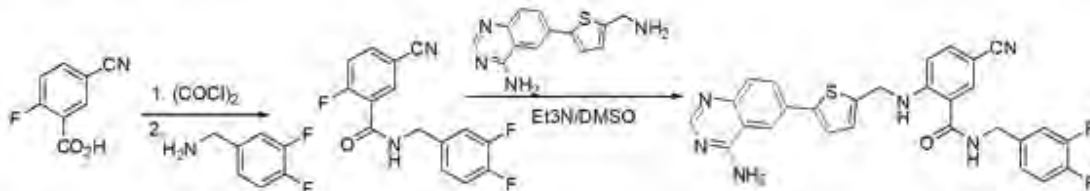
- 15 Ejemplo 246: Síntesis de N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino]-5-trifluorometil-nicotinamida:



- 20 2-Cloro-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-nicotinamida. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,280 mL, 1,61 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,336 g, 0,885 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-5-trifluorometil-nicotínico (0,133 g, 0,590 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 mL, 39 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se añadió (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (0,0746 g, 0,536 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas tras lo cual se adsorbió sobre gel de sílice a presión reducida y se purificó por cromatografía rápida (EtOAc 0-30 % en hexano) para dar el compuesto del título con 45 % de rendimiento. ESI-MS($\text{M}+\text{H}^+$): 347,1.

- 25 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino]-5-trifluorometil-nicotinamida. Una mezcla de 2-cloro-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-nicotinamida (0,0410 g, 0,107 mmol) y 4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamina (53,2 mg, 0,118 mmol) se disolvió en sulfóxido de dimetilo (0,494 mL, 6,96 mmol). Se añadió trietilamina (0,0596 mL, 0,428 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 4 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con NaHCO_3 , agua, y salmuera (consecutivamente). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía rápida (EtOAc 0-100 % en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título. ESI-MS($\text{M}+\text{H}^+$): 535,3; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,69 (s, 1H), 9,26 (t, $J = 5,77$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 7,53$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 8,48 - 8,53 (m, 1H), 8,42 - 8,46 (m, $J = 0,75$ Hz, 1H), 8,39 - 8,42 (m, 1H), 8,18 (d, $J = 1,25$ Hz, 1H), 7,69 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,69 (m, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 4H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 5,14 (quintete, $J = 7,03$ Hz, 1H), 4,66 - 4,79 (m, 2H), 1,48 (d, 3H).
- 30

- 35 Ejemplo 247: Síntesis de 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)benzamida:

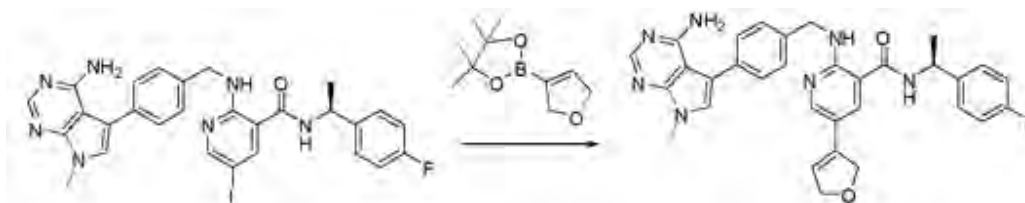


- 40 A una suspensión de ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (1,01 g, 0,00612 mol) en N,N-dimetilformamida (0,00474 mL, 0,0000612 mol) y cloruro de metileno (20 mL, 0,3 mol), se añadió cloruro de oxalilo (0,776 mL, 0,00918 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h hasta que no hubo más burbujeo y se convirtió en una solución límpida. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió después en piridina (4 mL, 0,05 mol) y después se añadió 3,4-difluorobencilamina (0,760 mL, 0,00642 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La LC-MS demostró una formación

limpia del producto deseado. (1,39 min, ES+/291,1). Los disolventes se evaporaron y el residuo se trató con DCM y agua. Se secó sobre MgSO_4 y se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc 0-100 % en DCM para dar el producto deseado 5-ciano-N-(3,4-difluoro-bencil)-2-fluoro-benzamida como un sólido blanco (1,5 g, 84 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,64 (d, $J=5,77$ Hz, 2 H) 7,01 (br. s., 1 H) 7,04 - 7,23 (m, 3 H) 7,29 (dd, $J=11,17$, 8,66 Hz, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 1 H) 8,49 (dd, $J=7,03$, 2,26 Hz, 1 H).

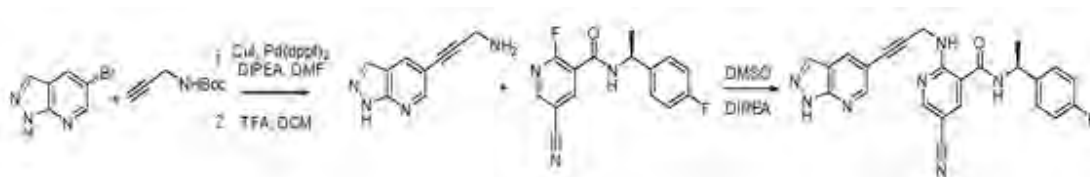
Se disolvieron 5-ciano-N-(3,4-difluoro-bencil)-2-fluoro-benzamida (0,1240 g, 0,4273 mmol), 6-(5-(aminometil)tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (0,10 g, 0,39 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3,8 mL, 54 mmol) y trietilamina (108,8 μL , 0,7802 mmol). La reacción se sometió a microondas a 200 vatios, PowerMAX activado, a 120 °C durante 25 horas. La LCMS indicó que la reacción era completa (1,34 min, ES+/527,2). La reacción se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. Se purificó por cromatografía rápida (metanol 0-20 % en acetato de etilo) para dar 2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)benzamida como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,36 (d, $J=5,52$ Hz, 2 H) 4,67 (d, $J=5,52$ Hz, 2 H) 6,86 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,07 (d, $J=3,76$ Hz, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,43 (d, $J=3,76$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,92 (dd, $J=8,66$, 2,13 Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 8,98 (t, $J=5,90$ Hz, 1 H) 9,10 (t, $J=5,90$ Hz, 1 H); MS: ES+/527,2.

Ejemplo 248: Síntesis de (S)-2-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida:



Una mezcla de 2-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)etil]-5-yodo-nicotinamida (100 mg, 0,16 mmol), 2-(2,5-dihidro-furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (158 mg, 0,8 mmol) y 1,4-dioxano (3,0 mL), se degasificó durante 10 min. Después se añadieron Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (11mg, 0,016 mmol) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,40 mL, 0,48 mmol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x). La fase orgánica se separó, se secó, y concentró. Se purificó el crudo por HPLC para dar el compuesto (S)-2-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida (32 mg). LCMS: TR 1,24 min; MH+ 564,00; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,94 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 8,84 (t, $J=5,65$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,19 (d, $J=3,51$ Hz, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 7,32 - 7,48 (m, 6 H) 7,16 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 5,10 - 5,18 (m, 1 H) 4,90 (br. s., 2 H) 4,62 - 4,78 (m, 4 H) 3,83 (s, 3 H) 1,49 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -78,50 (TFA, s, 6 F), -120,75 (s, 1 F).

Ejemplo 249: Síntesis de (S)-2-(3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)prop-2-inilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida:



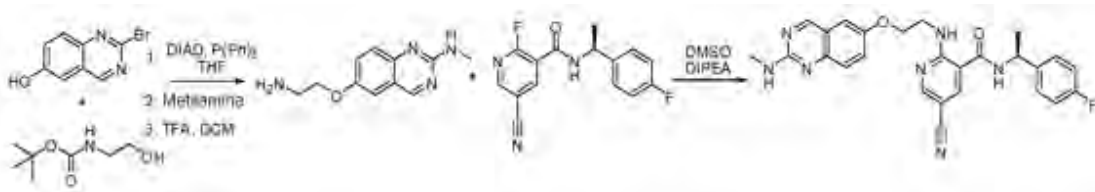
Etapa 1: Síntesis de 3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)prop-2-inilcarbamato de terc-butilo: Se disolvió una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (200,00 mg, 1,0100 mmol), éster t-butílico del ácido prop-2-inil-carbámico (0,392 g, 2,52 mmol), yoduro de cobre(I) (9,62 mg, 0,0505 mmol), complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (0,0825 g, 0,101 mmol), N,N-disopropiletilamina (1210 μL , 6,97 mmol), y N,N-dimetilformamida (2,00 mL, 25,8 mmol), y se añadió un manto de argón a la parte superior. La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Se diluyó la reacción (DCM), se lavó (NaHCO_3 , salmuera), se secó (MgSO_4) y se evaporó. Purificación en SiO_2 DCM $\rightarrow$ MeOH, se recuperaron 0,193 g de sólido beige. LCMS m/z 273 (M+1).

Etapa 2: Síntesis de 3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)prop-2-in-1-amina: Se disolvió 3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)prop-2-inilcarbamato de terc-butilo (0,104 g, 0,382 mmol) en cloruro de metileno (3 mL, 50 mmol) y ácido trifluoroacético (1 mL, 10 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC-MS demostró la formación del producto en el tiempo

de elución de la HPLC con la masa correcta. El crudo se concentró a sequedad y se añadió cloruro de metileno y se concentró de nuevo para eliminar el exceso de TFA. Una vez seco, el crudo se pasó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 3: Síntesis de (S)-2-(3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)prop-2-inilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida: A una solución de 3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)prop-2-in-1-amina en sulfóxido de dimetilo (1,5 mL, 0,021 mol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,329 mL, 0,00189 mol), seguido por 5-ciano-2-fluoro-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida (0,108 g, 0,000377 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LCMS demostró la conversión completa a un nuevo pico concordante con el producto (100 %, tiempo de retención =1,61 min, m/z=440,00). La mezcla de reacción se inyectó directamente en HPLC después de acidificar con unas gotas de TFA. El producto se recogió y se concentró. LCMS m/z 440,00 (M+1), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (t, *J* = 5,65 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 2,13, 3,14 Hz, 2H), 8,32 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,91 Hz, 2H), 5,11 (t, *J* = 7,15 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,52 Hz, 2H), 1,47 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H).

Ejemplo 250: Síntesis de (S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(2-(2-(metilamino)quinazolin-6-iloxi)etilamino)nicotinamida:



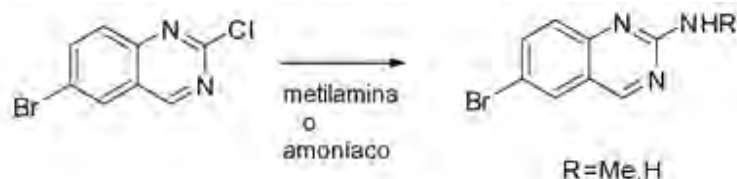
Etapa 1: Síntesis de 2-(2-bromoquinazolin-6-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo: La mezcla de éster t-butilico del ácido (2-hidroxi-etil)carbámico (165 µL, 0,00107 mol), 2-bromo-quinazolin-6-ol (200 mg, 0,0009 mol), trifenilfosfina (2,80E2 mg, 0,00107 mol), se disolvió en tetrahidrofurano (9 mL, 0,1 mol) y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,210 mL, 0,00107 mol), y se agitó a temperatura ambiente. El producto apareció a 1,44 (278,9, M+1, 100 %). La mezcla se diluyó con DCM y se extrajo 1x con ácido cítrico al 5 %, 1x con bicarbonato de sodio, y 1x con salmuera, la capa orgánica se secó después y se concentró. El crudo se sometió a purificación por cromatografía con hexano/EA (0-100) sobre sílice para dar el producto. LCMS m/z 278,9 (M+1).

Etapa 2: Síntesis de 2-(2-(metilamino)quinazolin-6-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo: Se disolvieron 2-(2-bromoquinazolin-6-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo (0,100 g, 0,272 mmol) y metilamina 2,0 M en t(0,163 mL, 0,326 mmol) en 3-metil-1-butanol, (3 mL, 30 mmol) y la reacción se calentó a 145 grados durante 12 horas. La LC-MS demostró la formación de producto a 0,95 319 M+1. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se extrajo 1x con ácido cítrico, 1x con bicarbonato de sodio y 1x con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El crudo se purificó después por cromatografía en gel de sílice, cloruro de metileno 0-50 % en metanol, para dar 60 mg de producto. LCMS m/z 319,00 (M+1).

Etapa 3: Síntesis de 6-(2-aminoetoxi)-N-metilquinazolin-2-amina: Se disolvió 2-(2-(metilamino)quinazolin-6-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo (0,060 g, 0,19 mmol) en cloruro de metileno (3 mL, 50 mmol) y ácido trifluoroacético (0,2 mL, 2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC-MS demostró la formación del producto en el tiempo de elución de la HPLC con la masa correcta. El crudo se concentró a sequedad y se añadió cloruro de metileno y se concentró de nuevo para eliminar el exceso de TFA. Una vez seco, el crudo se pasó directamente a la siguiente etapa. LCMS m/z 219,00 (M+1).

Etapa 4: Síntesis de (S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(2-(2-(metilamino)quinazolin-6-iloxi)etilamino)nicotinamida: A una solución de 6-(2-aminoetoxi)-N-metilquinazolin-2-amina (0,041 g, 0,00019 mol) en sulfóxido de dimetilo (0,75 mL, 0,010 mol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,164 mL, 0,000939 mol), seguido por 5-ciano-2-fluoro-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida (0,0540 g, 0,000188 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LCMS demostró la conversión completa a un nuevo pico concordante con el producto (100 %, tiempo de retención =1,26 min, m/z=485,9). La mezcla de reacción se inyectó directamente en HPLC después de acidificar con unas gotas de TFA. El producto se recogió y se concentró. LCMS m/z 485,9 (M+1), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (d, *J* = 5,27 Hz, 2H), 8,98 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 7,58 (br. s., 1H), 7,49 (br. s., 2H), 7,41 (dd, *J* = 5,77, 8,53 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,91 Hz, 2H), 5,09 (t, *J* = 7,15 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,65 Hz, 2H), 3,88 (dd, *J* = 2,76, 5,52 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H).

Los Ejemplos 251-254 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 250.

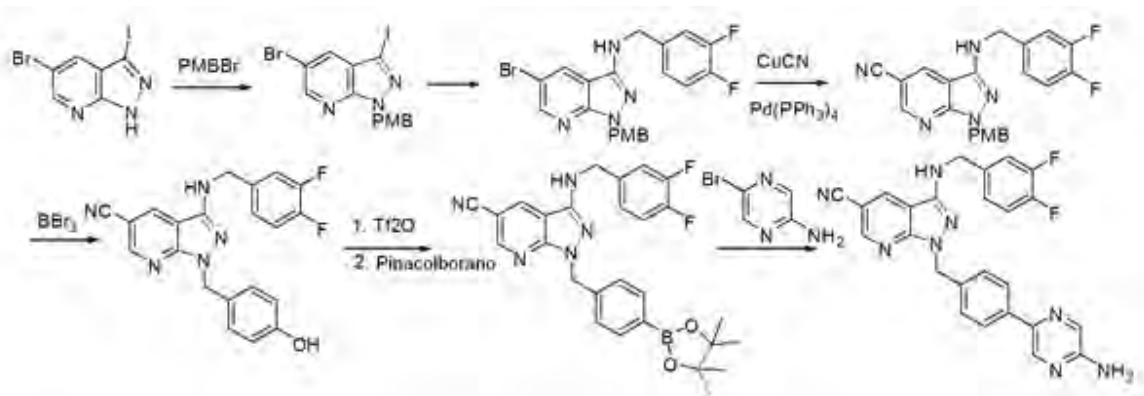


Síntesis de 6-bromo-N-metilquinazolin-2-amina: 6-Bromo-2-cloro-quinazolina (0,215 g, 0,883 mmol) y metilamina 2,0 M en tetrahidrofurano (0,530 mL, 1,06 mmol) se disolvieron en 3-metil-1-butanol, (9 mL, 80 mmol) y la reacción se calentó a 145 grados durante 12 horas. La LC-MS demostró la formación del producto a 0,95. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y se extrajo 1x con ácido cítrico, 1x con bicarbonato de sodio y 1x con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró. Después se purificó el crudo por columna, cloruro de metileno 0-50 % en metanol, para dar 92 mg del producto. LCMS m/z 237,9 (M+1).

Síntesis de 6-bromoquinazolin-2-amina: 6-Bromo-2-cloro-quinazolina (0,500 g, 2,05 mmol) y amoníaco 7 M en metanol (0,352 mL, 2,46 mmol) se disolvieron en 3-metil-1-butanol, (20 mL, 200 mmol) y la reacción se calentó a 145 grados durante 12 horas. La LC-MS demostró la formación del producto a 0,55 241,9 M+NH₄⁺. Parece que el producto precipitó después de la reacción, por lo tanto, se filtró la reacción y se lavó con agua para eliminar cualquier sal. La NMR del sólido fue concordante con el producto, por lo tanto, se pasó directamente a la siguiente etapa. LCMS m/z 241,9 M+NH₄⁺.

Los Ejemplos 255-258 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 249 a partir de éster t-butilico del ácido prop-2-inil-carbámico, y las 6-bromoquinazolina y nicotinamida halogenada apropiadas.

Ejemplo 259: Síntesis de 1-(4-(5-aminopirazin-2-il)bencil)-3-(3,4-difluorobencilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo:



Una mezcla de 5-bromo-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,0 g, 9,3 mmol), 4-metoxibencilbromuro (2,2 g, 11,1 mmol, 1,2 equiv.) y NaO^tBu (6,0 g, 18,6 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (100 mL), se agitó a 20 °C durante 2 h. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 mL x2) y se concentraron para dar 5-bromo-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (2,3 g, rendimiento: 43 %) como un sólido amarillo. ESI-MS (M+H⁺): 443,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,73 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

Una mezcla de 5-bromo-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,8 g, 4,1 mmol), CuI (234 mg, 1,2 mmol, 0,3 equiv.), ácido pirrolidin-2-carboxílico (138 mg, 1,2 mmol, 0,3 equiv.) y K₂CO₃ (2,7 g, 20 mmol, 5,0 equiv.) en DMSO (50 mL), se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (100 mL x3) y se secó. La fase orgánica se concentró y se purificó en gel de sílice (EA: PE=1:1) para dar 5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (700 mg, rendimiento: 37,6 %) como un sólido blanco. ESI-MS (M+H⁺): 459,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,49-8,43 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,79 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,43 (d, 2H), 3,69 (s, 3H).

Una mezcla de 5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (300 mg, 0,65 mmol), CuCN (116 mg, 1,3 mmol, 2,0 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (75 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y TEA (130 mg, 1,3 mmol, 2,0 equiv.) en dioxano (100 mL), se agitó a 130 °C durante 16 h bajo atmósfera de N₂. Una vez que se completó la reacción, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por gel de sílice (EA:PE = 2:1) para dar 5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-1-(4-

metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (150 mg, rendimiento: 56,6 %) como un sólido amarillo. ESI-MS ($M+H^+$): 406,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,64 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,28-7,26 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,83-6,81 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 3,77 (s, 3H).

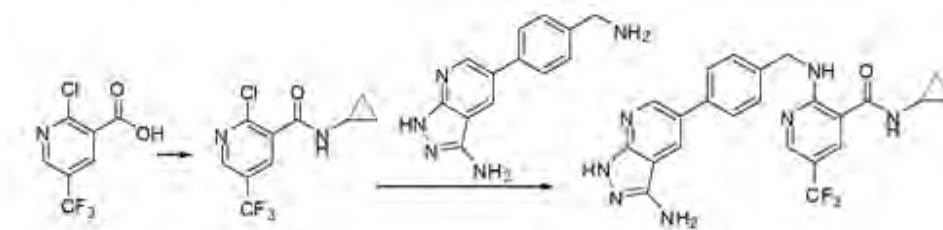
Una solución de 5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,0 mmol), BBr_3 (375 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv.) y TEA (1,0 g, 10 mmol, 10 equiv.) en DCM (20 mL), se agitó a $-10^\circ C$ durante 1 h y después se calentó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez que se completó la reacción, se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por gel de sílice (EA:PE=4:1) para dar 3-(3,4-difluorobencilamino)-1-(4-hidroxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (230 mg, rendimiento: 46 %) como un sólido amarillo. ESI-MS ($M+H^+$): 392,1. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,27 (br, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,31 (br, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,51 (d, 2H).

A una solución de 3-(3,4-difluorobencilamino)-1-(4-hidroxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (230 mg, 0,59 mmol) en DCM (20 mL), se añadieron Tf_2O (332 mg, 1,2 mmol, 2,0 equiv.) y TEA (300 mg, 3,0 mmol, 5,0 equiv.), después se agitó la solución de reacción a $-78^\circ C$ durante 30 min, se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 h, una vez que se completó la reacción, la mezcla se concentró y se purificó en gel de sílice (EA:PE = 1:2) para dar el triflato correspondiente (100 mg, rendimiento: 32,5 %) como un sólido amarillo. ESI-MS ($M+H^+$): 524,4.

Un matraz cargado con el triflato anterior (170 mg, 0,32 mmol), 4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (163 mg, 0,64 mmol, 2,0 equiv.), KOAc (63 mg, 0,64 mmol, 2,0 equiv.) y complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (26 mg, 0,032 mmol, 0,10 equiv.), se enjuagó con descarga de nitrógeno. Después se añadió dioxano (50 mL) y la reacción se agitó a $90^\circ C$ durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS ($M+H^+$): 502,3.

A la mezcla de reacción anterior se añadieron 5-bromopirazin-2-amina (111 mg, 0,64 mmol, 2,0 equiv.), K_2CO_3 (88 mg, 0,64 mmol, 2,0 equiv.) y complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (26 mg, 0,032 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla se cargó con nitrógeno y se calentó a $100^\circ C$ durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1:4) para dar 1-(4-(5-aminopirazin-2-il)bencil)-3-(3,4-difluorobencilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido amarillo (4 mg, rendimiento: 2,6 %). ESI-MS ($M+H^+$): 469,0. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,22-7,19 (m, 3H), 6,57 (br, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,46 (d, 2H).

Ejemplo 260: Síntesis de 2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-ciclopropil-5-(trifluorometil)nicotinamida:



La 2-cloro-N-ciclopropil-5-(trifluorometil)nicotinamida se preparó a partir de ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico por medio del cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo. ESI-MS ($M+H^+$): 265,2; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,92-8,91 (m, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 0,74-0,71 (m, 2H), 0,56-0,55 (m, 2H).

Una mezcla de 2-cloro-N-ciclopropil-5-(trifluorometil) (200 mg, 0,76 mmol), 5-(4-(aminometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,84 mmol, 1,1 equiv.), TEA (230 mg, 2,28 mmol, 3,0 equiv.) en DMSO (5 mL), se agitó a $110^\circ C$ durante 2 h. Después se vertió la mezcla en agua (20 mL) y se filtró para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/CH_3OH = 15/1) para dar 2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-ciclopropil-5-(trifluorometil)nicotinamida como un sólido amarillo (100 mg, rendimiento: 28 %). ESI-MS ($M+H^+$): 468,0. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12,00 (s, 1H), 9,34 (t, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,73 (d, 2H), 2,84-2,80 (m, 1H), 0,71-0,70 (m, 2H), 0,60-0,59 (m, 2H).

Los Ejemplos 261-309 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 260.

Los Ejemplos 310-320 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 25.

Los Ejemplos 321-324 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 38.

Los Ejemplos 325-328 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 56.

Los Ejemplos 329-334 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 55.

El Ejemplo 335 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 53.

5 El Ejemplo 337 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 54.

El Ejemplo 338 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 59.

Los Ejemplos 339-340 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 60.

Los Ejemplos 341-344 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 8.7.1.

Los Ejemplos 345-346 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 61.

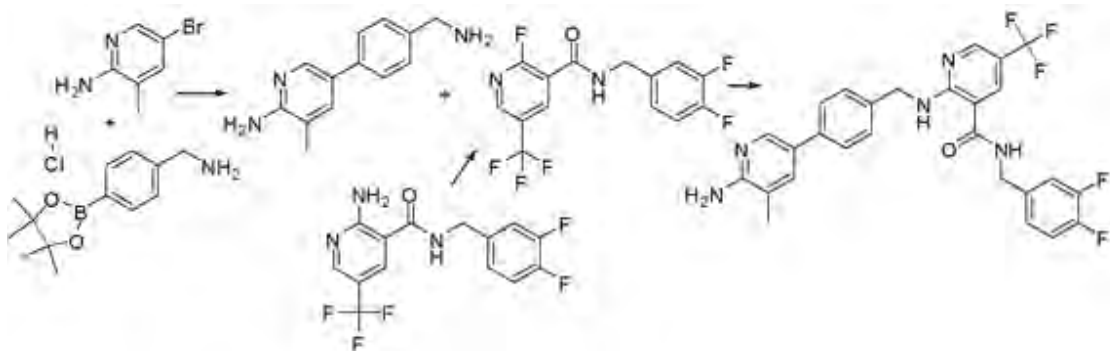
10 El Ejemplo 347 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 2.20.

Los Ejemplos 348-352 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 43.

El Ejemplo 353 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 42.

El Ejemplo 354 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 3.6.

15 Ejemplo 355: Síntesis de 2-(4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida:



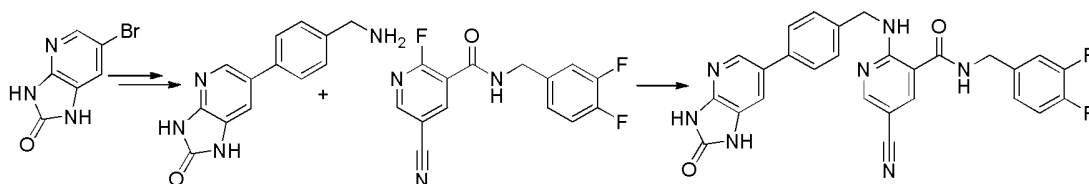
20 Síntesis de 5-(4-aminometil-fenil)-3-metil-piridin-2-ilamina. Se agitaron 5-bromo-3-metil-piridin-2-ilamina (109,5 mg, 0,5854 mmol) e hidrocloreto de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilamina (144,7 mg, 0,5368 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL, 38,4 mmol) y bicarbonato de sodio 1,04 M en agua (1,555 mL, 1,610 mmol). La mezcla se
25 desgasificó durante 10 minutos. Se añadió Bis(triciclohexilfosfina)paladio (0) (28,0 mg, 0,0420 mmol) y se sometió a microondas a 120 °C durante 10 minutos. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (~60 mL) y se extrajo con 3 x 60 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron para dar 50,0 mg de un polvo amarillo claro (44 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, J = 8,31 Hz, 2H), 5,77 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,11 (s, 3H) ES (+) MS m/e = 214,1 (M+1).

30 Síntesis de N-(3,4-difluoro-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-nicotinamida. 2-Amino-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-trifluorometil-nicotinamida (9,5 g, 29 mmol) se agitó con ácido fluorhídrico 3 M en piridina (90 mL, 3000 mmol) en un vial PTFE. Se enfrió en un baño de hielo y se añadió nitrito de sodio (2,3 g, 33 mmol). Se agitó en un baño de hielo durante 30 min. La LC-MS demostró que la conversión era completa (1,73 min, ES+/335,1). Se apagó con agua con enfriamiento, y se extrajo con EtOAc. Se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se purificó con una columna corta de gel de sílice con EtOAc para dar el producto deseado como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (dd, J = 2,32, 8,72 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 6,96 - 7,17 (m, 5H), 4,58 (d, J = 5,84 Hz, 3H).

35 Síntesis de 2-(4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida. Se reunieron 5-(4-aminometil-fenil)-3-metil-piridin-2-ilamina (48,6 mg, 0,228 mmol), N-(3,4-difluoro-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-nicotinamida (95,6 mg, 0,286 mmol), sulfóxido de dimetilo (1,00 mL, 14,1 mmol) y trietilamina (98,0 uL,

0,703 mmol) y se calentaron a 100 °C durante 2 horas. LCMS-completa. Se añadieron 10 mL de acetato de etilo y se lavó 3x con 6 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se pasó a través de un obturador de sulfato de sodio, se enjuagó con 2 mL de acetato de etilo y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se cargó sobre una columna de gel de sílice de 4 g y se purificó por cromatografía rápida (acetato de etilo 20-100 %:hexano). Se evaporó. Se recogieron 95,5 mg de un polvo amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 9,26 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,30 - 7,45 (m, 4H), 7,14 - 7,24 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H); ES (+) MS m/e = 528,2 (M+1).

Ejemplo 356: Síntesis de 5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)bencilamino)nicotinamida:



Síntesis de 6-(4-(aminometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. 6-Bromo-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (2,65 g, 12,4 mmol), y ácido 4-(N-Boc-aminoetil)fenilborónico (3,00 g, 11,9 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (60,0 mL, 769 mmol) y bicarbonato de sodio 1,04 M en agua (26,0 mL, 26,9 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió Bis(triciclohexilfosfina)paldio (0) (558,1 mg, 0,8364 mmol) y se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se trató con 200 mL de acetato de etilo, 100 mL de agua y 100 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio. La emulsión/precipitado resultante, se filtró, se lavó dos veces con agua, dos veces con acetato de etilo, y se sometió a alto vacío durante la noche. Se recogieron 1,967 g de un polvo blancuzco (48 %). LCMS (Agilent460, 254 nm): ES (+) MS m/e = 341,2 (M+1) @ 1,15 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (br. s., 1H), 8,14 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,54 - 7,65 (m, J = 7,93 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 5,67 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 1H), 4,16 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de 5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)bencilamino)nicotinamida. Se calentaron 6-(4-(aminometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, sal doble de TFA (100,0 mg, 0,2135 mmol), 5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-2-fluoro-nicotinamida (77,73 mg, 0,2669 mmol), sulfóxido de dimetilo (1,00 mL, 14,1 mmol) y trietilamina (89,29 uL, 0,6406 mmol) a 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con 5 mL de bicarbonato de sodio, y 5 mL de acetato de etilo. Precipitó un sólido y se recogió por filtración. El sólido se lavó con 10 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo. El compuesto se calentó en DMSO al 10 %/acetato de etilo, se enfrió a temperatura ambiente, se centrifugó, y el disolvente se decantó. Se agitó en DCM, se centrifugó, y se decantó para eliminar el DMSO residual. Se evaporó a sequedad. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (br. s., 1H), 10,92 (br. s., 1H), 9,38 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,26 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 3H), 7,08 - 7,24 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,52 Hz, 2H); ES (+) MS m/e = 512,2 (M+1).

Los Ejemplos 357-366 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 356.

Los Ejemplos 367-385 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 355.

Los Ejemplos 386-387 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 4.9.

El Ejemplo 388 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 25.

Los Ejemplos 389-399 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 246.

Los Ejemplos 400-401 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 182.

El Ejemplo 402 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 42.

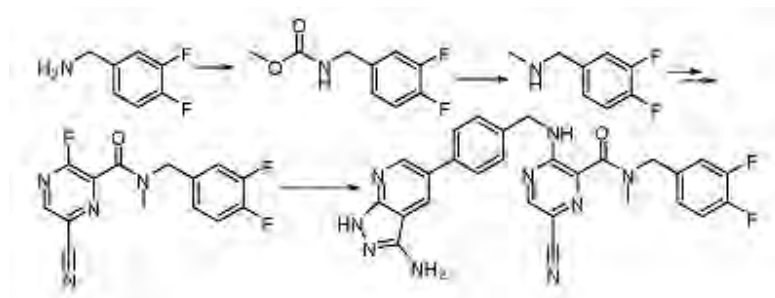
Los Ejemplos 403-405 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 38.

Los Ejemplos 406-408 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 25.

Los Ejemplos 409-410 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 182.

Los Ejemplos 411-412 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 42.

Ejemplo 413: Síntesis de 3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-6-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-N-metilpirazin-2-carboxamida



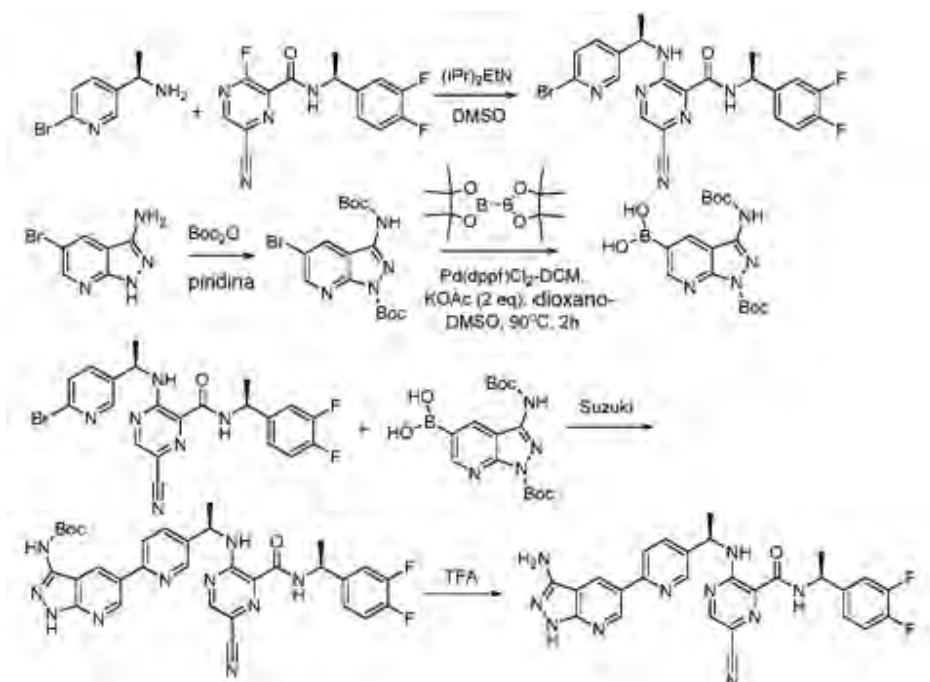
5 Se disolvió 3,4-difluoro-bencilamina (1,213 g, 8,474 mmol) en cloruro de metileno (40 mL, 600 mmol). Se añadió trietilamina (1,18 mL, 8,47 mmol) seguido por cloroformiato de metilo (0,66 mL, 8,5 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron y se purificó en Combiflash (EtOAc 0-30 %:hexano) para dar 1,35 g del producto deseado, éster metílico del ácido (3,4-difluoro-bencil)-carbámico como un sólido cristalino blanco.

10 Se calentó el éster metílico del ácido (3,4-difluoro-bencil)-carbámico (1,346 g, 6,691 mmol) con tetrahidroaluminato de litio 1,0 M en tetrahidrofurano (23,4 mL, 23,4 mmol) a 60 °C. La LCMS después de 50 minutos indicó que la conversión era completa. Se vertió sobre hielo, y se añadieron éter y NaOH 1 N. La mezcla se agitó bien durante 10 minutos y se filtró. Los filtrados se concentraron para dar 0,792 g del producto deseado como un aceite. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,21-6,98 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

15 Se disolvieron en dimetilsulfóxido (3,00 mL, 42,3 mmol), (3,4-difluoro-bencil)-metil-amida del ácido 6-ciano-3-fluoro-pirazin-2-carboxílico (preparada a partir de 1-(3,4-difluorofenil)-N-metilmetanamina análogamente a (S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-fluoropirazin-2-carboxamida) (210,4 mg, 0,6870 mmol), dihidrocloruro de 5-(4-(aminometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (191,1 mg, 0,6121 mmol). Se añadió trietilamina (259,3 uL, 1,860 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Se trató con EtOAc y agua. Se recogieron 209,2 mg de 3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-6-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-N-metilpirazin-2-carboxamida como un polvo amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, se observaron dos conformeros) δ 12,01 (br. s., 1H), 8,62-8,69 (m, 1H), 8,61 (s, 0,48H), 8,56 (s, 0,52H), 8,47-8,55 (m, 1H), 8,37 (t, J = 2,27 Hz, 1H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,31-7,52 (m, 4H), 7,19-7,27 (m, 0,47H), 7,09-7,19 (m, 0,53H), 5,61 (br. s., 2H), 4,71 (d, 0,95H), 4,70 (s, 0,96H), 4,66 (d, 1,05H), 4,54 (s, 1,04H), 2,97 (s, 1,54H), 2,93 (s, 1,46H); ES (+) MS m/e = 525,9 (M+1).

El Ejemplo 414 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 182.

25 Ejemplo 415: Síntesis de [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[(R)-1-[6-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-il]-etilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico



5 [(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[(R)-1-(6-bromo-piridin-3-il)-etilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,9746 mL, 5,595 mmol) a una solución de (R)-1-(6-bromo-piridin-3-il)-etilamina (0,2250 g, 1,119 mmol) y [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-ciano-3-fluoro-pirazin-2-carboxílico (0,3770 g, 1,231 mmol) en dimetil sulfóxido (8 mL, 100 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C en el microondas durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró a sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía rápida (MeOH 0-10 % en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título.

10 Éster terc-butílico del ácido 5-bromo-3-terc-butoxicarbonilamino-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxílico. Se agitaron 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (2,52 g, 11,8 mmol) y Di-terc-butildicarbonato (5,42 g, 24,8 mmol; proveedor = Aldrich) en piridina (47,8 mL, 591 mmol; proveedor = Acros). A la mezcla en agitación se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,2312 g, 1,893 mmol). La mezcla es homogénea y llega a tener un color amarillo oscuro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía rápida usando MeOH 0-10 % en cloruro de metileno como eluyente.

20 Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilborónico. Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 5-bromo-3-terc-butoxicarbonilamino-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxílico (0,3124 g, 0,7559 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,4031 g, 1,587 mmol), complejo de [1,-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (0,09260 g, 0,1134 mmol; proveedor = Strem) y acetato de potasio (0,1558 g, 1,587 mmol; proveedor = Aldrich), se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL, 100 mmol; proveedor = Acros) con agitación. La reacción se desgasificó extrayendo el aire y reemplazando con Ar (5x). La reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 1,5 horas en el microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación.

30 Éster terc-butílico del ácido {5-[5-((R)-1-(5-ciano-3-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoyl]-pirazin-2-ilamino)-etil)-piridin-2-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-carbámico. Una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilborónico (0,06983 g, 0,1846 mmol) y [(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[(R)-1-(6-bromo-piridin-3-il)-etilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico (0,0818 g, 0,168 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 mL, 51 mmol), se desgasificó bajo argón (5x). Se añadieron bis(triclorohexilfosfina)paladio (0) (0,02240 g, 0,03357 mmol) y bicarbonato de sodio 1,2 M en agua (0,6994 mL, 0,8393 mmol). La mezcla se desgasificó bajo argón y después se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

[(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-((R)-1-[6-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-il]-etilamino)-6-ciano-pirazin-2-carboxílico.

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6 mmol) a una solución de éster terc-butilico del ácido (5-[5-((R)-1-{5-ciano-3-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoyl]-pirazin-2-ilamino)-etil]-piridin-2-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-carbámico (0,0095 g, 0,015 mmol) en cloruro de metileno (2 mL, 30 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida, se disolvió en 1 mL de DMSO y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal doble de TFA (11 mg). ESI-MS(M+H⁺): 541,9. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10-9,13 (m, 1H), 9,07 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,85-8,87 (m, 1H), 8,74-8,76 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 5,40-5,48 (m, 1H), 5,17-5,26 (m, 1H), 1,71 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 7,03 Hz, 3H).

El Ejemplo 416 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 415.

El Ejemplo 417 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 25.

Los Ejemplos 418-419 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 38.

El Ejemplo 420 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 36.

El Ejemplo 421 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 39.

Los Ejemplos 422-424 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 42.

Los Ejemplos 425-426 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 25.

Los Ejemplos 427-428 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 39.

Los Ejemplos 429-431 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 174.

El Ejemplo 432 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 44.

El Ejemplo 433 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 38.

El Ejemplo 434 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 44.

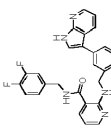
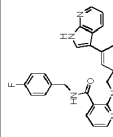
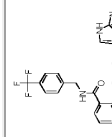
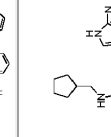
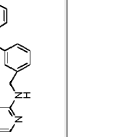
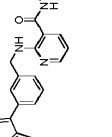
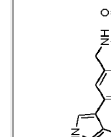
El Ejemplo 435 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 42.

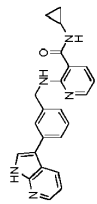
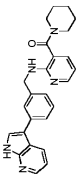
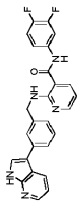
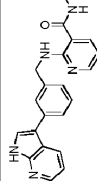
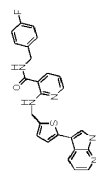
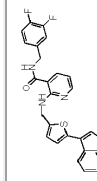
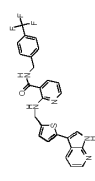
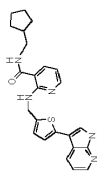
El Ejemplo 436 se preparó de una manera concordante con el Ejemplo 41.

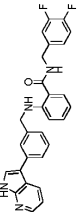
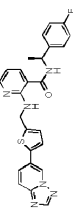
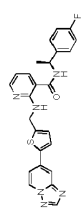
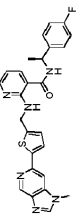
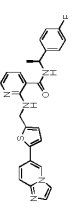
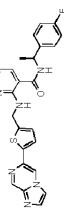
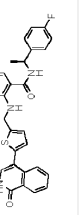
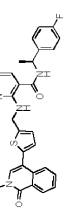
Los Ejemplos 437-440 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 38.

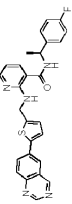
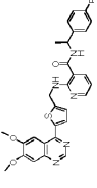
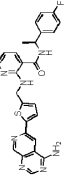
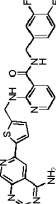
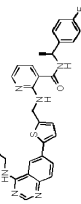
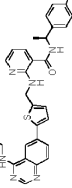
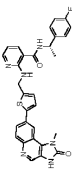
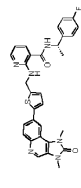
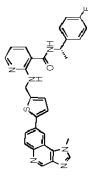
Los Ejemplos 441-443 se prepararon de una manera concordante con el Ejemplo 174.

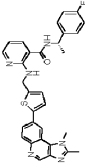
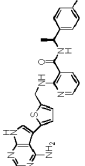
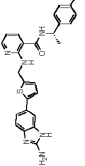
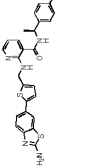
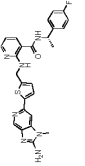
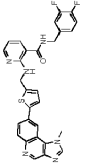
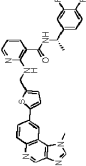
Tabla 1

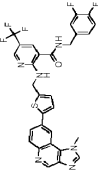
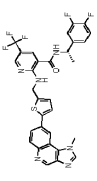
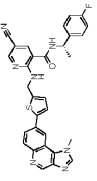
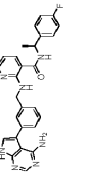
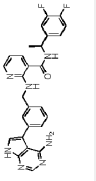
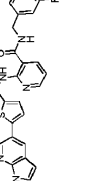
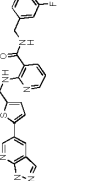
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
1.5		2-(3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	470,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,15-9,30 (m, 2H), 8,16-8,27 (m, 4H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,08-7,22 (m, 3H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,42 (d, 2H), 2,16 (s, 1H)
1.6		2-(3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)-N-(4-fluorobencil)nicotinamida	452	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,08 (s, 1H), 9,36-9,34 (t, 2H), 8,30-8,16 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,48-4,73 (m, 4H)
1.7		2-(3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)-N-(4-(trifluorometil)bencil)nicotinamida	502	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,01 (br, 1H), 9,35-9,36 (bs, 2H), 8,18-8,26 (m, 4H), 7,86 (d, 2H), 7,50-7,78 (m, 5H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,50 (d, 2H)
1.8		2-(3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino)-N-(ciclopentilmetil)nicotinamida	432	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,03 (s, 1H), 9,34-9,32 (bs, 1H), 8,77 (q, 1H), 8,31-8,26 (m, 2H), 8,16-8,12 (m, 2H), 7,87-7,86 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,59 (d, 1H), 7,43-7,37 (t, 1H), 7,23-7,21 (d, 1H), 7,16-7,11 (t, 1H), 6,80-6,78 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 6H), 1,23-1,19 (m, 2H)
1.9		N-propil-2-([3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino]piridin-3-carboxamida	386,3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,11 (s, 1H), 9,31 (br, s, 1H), 8,72 (t, J = 5,10 Hz, 1H), 8,24 - 8,32 (m, 2H), 8,10 - 8,20 (m, 2H), 7,87 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,74 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 5,48, 7,37 Hz, 1H), 4,72 (br, s, 2H), 3,13 - 3,26 (m, 2H), 1,52 (sxt, J = 7,25 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,37 Hz, 3H)
1.10		N-(propan-2-il)-2-([3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino]piridin-3-carboxamida	386,4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,28 (br s, 1H), 8,69 (br t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 5,98 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,21 (septet, J = 6,7 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 6H)
1.11		N-etil-2-([3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)bencilamino]piridin-3-carboxamida	372,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,11 (s, 1H), 9,34 (br, s, 1H), 8,72 (t, J = 4,72 Hz, 1H), 8,24 - 8,31 (m, 2H), 8,16 (dd, J = 1,70, 5,48 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,64 Hz,

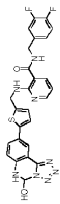
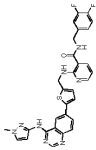
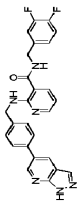
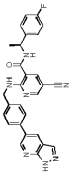
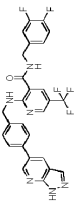
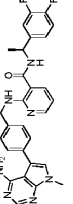
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				1H, 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.74 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 4.72, 7.74 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 5.29, 7.55 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.18 - 3.38 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.18 Hz, 3H)
1.12		N-ciclopropil-2-([3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]bencilamino)piridin-3-carboxamida	384,3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.11 (s, 1H), 9.13 (br, s, 1H), 8.61 (d, J = 3.40 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 1.51, 4.53 Hz, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 1.70, 5.10 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.64 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.55 Hz, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 4.53, 7.93 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 4.91, 7.55 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.81 (tq, J = 3.86, 7.25 Hz, 1H), 0.65 - 0.77 (m, 2H), 0.51 - 0.60 (m, 2H)
1.13		Piperidin-1-il-2-([3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]bencilamino)piridin-3-il)metanona	412,2	-
1.14		N-(3,4-difluorofenil)-2-([3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]bencilamino)piridin-3-carboxamida	456,2	-
1.15		N-metil-2-([3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]bencilamino)piridin-3-carboxamida	358,2	-
1.16		2-(((5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(4-fluorobencil)nicotinamida	458,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.17 (t, 1H), 8.91 (br, 1H), 8.28-8.20 (m, 3H), 8.09-8.06 (d, 1H), 7.78-7.77 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.20-7.02 (m, 5H), 6.72-6.68 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.40 (d, 2H)
1.17		2-(((5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	476,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.19 (q, 1H), 8.90 (bs, 1H), 8.28-8.20 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.40 (d, 2H)
1.18		2-(((5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(4-(trifluorometil)bencil)nicotinamida	508	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.25 (m, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.27-8.11 (m, 4H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.62 (br, 2H)
1.19		2-(((5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(ciclopentilmetil)nicotinamida	432	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.96 (s, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.27-8.26 (bs, 1H), 8.26-8.19 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.20-7.02 (m, 3H), 6.72-6.69 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.28-3.11 (t, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 6H), 1.23-1.20 (m, 2H)

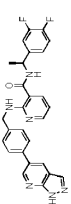
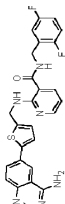
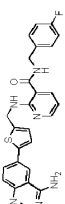
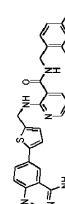
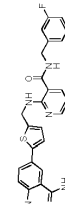
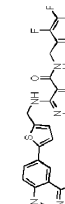
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
1.20		2-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-yl)benzylamino)-N-(3,4-difluorobenzyl)benzamide	469,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,43 (t, J=5,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=5,1;1,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=8,7;1,5 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,67 (dd, J=7,6;1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,69 (t, J=9,0;2,3 Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,53 (dd, J=7,9;5,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,54 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,06 (br s, 1H), 1,01-0,93 (m, 2H), 0,78-0,71 (m, 2H)
2.4		N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-([(5-(1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino)piridin-3-carboxamida	472,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,93 (br, 1H), 8,35 (br, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01-8,03 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,28-7,31 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,81-6,85 (m, 1H), 5,06-5,11 (q, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,44 (d, 3H)
2.5		N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-([(5-(1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-7-il)tiofen-2-il]metil)amino)piridin-3-carboxamida	472,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,04-8,10 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,34-7,35 (dd, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,70-6,74 (dd, 1H), 5,05-5,10 (q, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,43 (d, 3H)
2.6		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-([(5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	486,16	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,50 (br, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03-8,05 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,78-6,80 (m, 1H), 5,06-5,11 (q, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,916 (s, 3H), 1,44 (d, 3H)
2.7		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-([(5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	471,15	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,67 (br, 1H), 8,36 (br, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,78 (br, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,76-6,80 (m, 1H), 5,07-5,12 (q, 1H), 4,79 (s, 2H), 1,45 (d, 3H)
2.8		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-([(5-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	472,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,10-8,14 (m, 2H), 7,97 (br, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 5,18 (q, 1H), 4,91 (s, 2H), 1,56 (d, 3H)
2.9		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-([(5-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	499,2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,97 (br, 1H), 8,55 (br, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,28 (br, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,22 (br, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,56 (br, 1H), 6,31 (br, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,83-4,94 (m, 2H), 1,57 (d, 3H)
2.10		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-([(5-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	513,6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,42-7,18 (m, 2H), 7,15-6,65 (m, 4H), 6,68 (dd, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,43 (d, 3H)

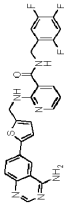
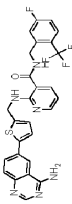
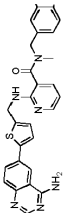
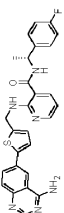
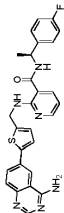
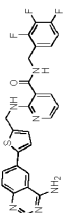
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
2.11		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(((5-(quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	484,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,37 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 2H), 6,89-6,94 (m, 3H), 6,57 (dd, 1H), 5,06 (q, 1H), 4,73 (s, 2H), 1,42 (d, 3H)
2.12		(S)-2-(((5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	544,2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (t, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 1,55 (d, 3H)
2.13.1		(S)-2-(((5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	499,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17-8,15 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 5,16-5,12 (q, 1H), 4,81 (s, 2H), 1,52-1,51 (d, 3H)
2.13.2		2-(((5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida	504,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (m, br, 3H), 9,03 (s, 1H), 8,76 - 8,90 (m, 1H), 8,65 (d, J = 11,33 Hz, 2H), 8,26 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,96 - 7,18 (m, 4H), 6,70 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,80 - 4,89 (m, 2H), 4,40 - 4,50 (m, 2H)
2.14		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(((5-(4-(2-hidroxi-etilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	542	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 3H), 6,55-6,58 (dd, 1H), 5,05-5,10 (q, 1H), 4,72 (d, 2H), 3,64-3,74 (m, 4H), 1,42 (d, 3H)
2.15		(S)-2-(((5-(4-(2-aminoetilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	542,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 5,18 (q, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,93 (t, 1H), 3,29 (t, 1H), 1,53 (d, 3H)
2.16		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(((5-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	552,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,52 (br, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,15-7,01 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,45 (d, 3H)
2.17		(S)-2-(((5-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	566,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (t, 2H), 8,28 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,02-6,98 (m, 3H), 6,55 (dd, 2H), 5,20 (t, 1H), 4,86 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 1,56 (d, 3H)
2.18		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	536,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,00-6,96 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,85 (t, 2H), 4,15 (s, 3H)

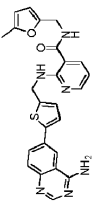
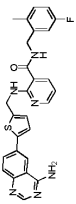
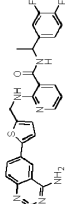
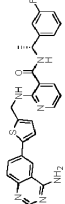
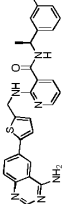
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				3H), 1,53 (d, 3H)
2.19		(S)-2-(((5-(1,2-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	550,9	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,01(m, 3H), 6,54(m, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,66(s, 3H), 1,54 (d, 3H)
2.20		(S)-2-(((5-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	488,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,19-8,17 (dd, 2H), 8,13 (br, 1H), 7,89-7,75 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,79 (q, 2H), 1,52 (d, 3H)
2.21		(S)-2-(((5-(2-amino-1H-benzod[imidazol-6-yl]tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	487,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,68 (br, 2H), 8,91 (d, 1H), 8,74 (br, 1H), 8,59 (br, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 3 H), 7,34 (d, 1 H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,46 (d, 3H)
2.22		(S)-2-(((5-(2-aminobenzod[tiazol-6-yl]tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	504,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (d, 1H), 8,70-8,72 (bs, 1H), 8,22-8,23 (m, 3H), 8,14 (dd, 1H), 7,97-7,96 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,72-6,69(m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,44 (d, 3H)
2.23		(S)-2-(((5-(2-amino-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	502,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75-8,91 (br, 4H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,16-7,43 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,46 (d, 3H)
2.24		N-(1-(3,4-difluorofenil)methyl)-2-(((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)nicotinamida	541,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,27 (s, 1H), 8,59 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 2,27, 8,69 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,00 - 7,20 (m, 4H), 6,49 - 6,62 (m, 2H), 4,93 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,33 (s, 3H)
2.25		(S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)nicotinamida	555,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,28 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 2,08, 8,88 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,03 - 7,22 (m, 4H), 6,59 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 5,19 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,83 - 4,99 (m, 2H), 4,34 (s, 3H), 1,57 (d, J = 7,18 Hz, 3H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
2.26		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)tiofen-2-il)metil)amino)-5-(trifluorometil)nicotinamida	609,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,21 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,71 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,09 - 8,18 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,93 - 7,16 (m, 4H), 4,85 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,27 (s, 3H)
2.27		(S)-5-trifluorometil-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	623,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,19 (s, 1H), 9,05 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,04 - 7,26 (m, 4H), 7,01 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 5,18 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,79 - 4,98 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 1,54 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
2.28		(S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	562,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,00 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 1,89, 9,44 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,08, 8,88 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 2H), 7,07 - 7,19 (m, 3H), 5,09 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,80-4,96 (m, 2H), 4,36 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
2.29		(S)-2-(3-(4-amino-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	482,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,80 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,31 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (t, 2H), 6,62 (dd, 1H), 5,95 (br, 2H), 5,11 (t, 1H), 4,64 (dd, 2H), 1,43 (d, 3H)
2.30		(S)-2-(3-(4-amino-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	500,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,46-7,31 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,63 (q, 1H), 5,97 (br, 2H), 5,10 (t, 1H), 4,67-4,63 (AB, 2H), 1,43 (d, 3H)
2.31		2-(((5-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	476,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,72 (br, s, 1H), 9,02 - 9,35 (m, 1H), 8,84 (br, s, 1H), 8,46 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,76, 7,53 Hz, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,11 - 7,24 (m, 1H), 7,04 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 5,02, 7,53 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 1,76, 3,51 Hz, 1H), 4,81 (br, s, 2H), 4,42 (d, 2H)
2.32		2-(((5-(1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	477,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,71 (s, 1H), 9,12 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,26-7,46 (m, 3H), 7,16 (ddd, J = 1,88, 4,20, 6,21 Hz, 1H), 7,05 (d, J =

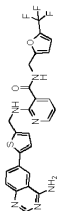
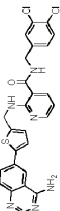
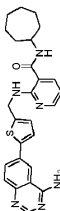
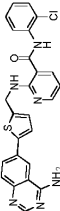
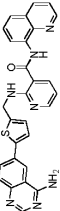
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
2.33		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(5-hidroxi-5,6-dihidrotetrazolo[1,5-c]quinazolin-9-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	546,56	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,61 (br, s, 1H), 9,17 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,83 (br, s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,89 - 7,16 (m, 5H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,83 (br, s, 2H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H)
2.34		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(1-metil-1H-pirazolo-3-ilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	583,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,22 - 8,32 (m, 2H), 8,08 (d, J = 6,42 Hz, 1H), 7,76 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,98 - 7,17 (m, 4H), 6,87 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H)
2.35		2-(4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	471,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,72 (s, 1H), 9,23 (br, s, 1H), 9,04 (br, s, 1H), 8,82 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 - 8,20 (m, 1H), 8,13 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 2H), 7,33 - 7,50 (m, 4H), 7,13 - 7,21 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 5,27, 7,53 Hz, 1H), 4,70 (br, s, 2H), 4,44 (d, J = 5,77 Hz, 2H)
2.36		5-Ciano-N-((S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino]-nicotinamida	492,20	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,36 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,97 - 9,03 (m, 1H), 8,80 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,35 - 7,47 (m, 4H), 7,09 - 7,20 (m, 2H), 5,11 (quin, 1H), 4,64 - 4,79 (m, 2H), 1,46 (d, 3H)
2.37		N-(3,4-Difluoro-bencil)-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino]-5-trifluorometil-nicotinamida	539,20	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,32 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,33 - 7,49 (m, 4H), 7,19 (ddd, J = 1,88, 4,20, 6,21 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,77 Hz, 2H)
2.38		2-[4-(4-Amino-7-metil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il)-bencilamino]-N-((S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil)-nicotinamida	514,30	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,80 (br, s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,10 - 8,24 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,31 - 7,52 (m, 6H), 7,22 (ddd, J = 2,26, 4,20, 6,34 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 5,02, 7,53 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,15 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 4,02 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)

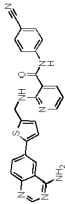
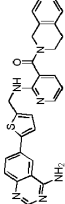
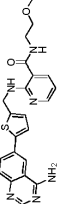
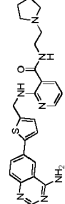
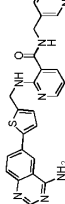
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
2.39		N-((S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil)-2-[4-(1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-il)encil-amino]-nicotinamida	485,20	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 (d, J = 7,53 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,22 - 8,35 (m, 1H), 8,08 - 8,22 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,29-7,55 (m, 4H), 7,23 (ddd, J = 2,26, 4,20, 6,34 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 5,52, 7,53 Hz, 1H), 5,12 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
3.6		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino-N-(2,5-difluorobencil)piridin-3-carboxamida (sal de TFA)	503,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 9,11 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,65-8,75 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, J=12,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27-7,11 (m, 5H), 6,69 (dd, J=3,0;3,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,46 (d, J=6,0 Hz, 2H)
3.7		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino-N-(4-fluorobencil)piridin-3-carboxamida (sal de TFA)	485,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (br s, 1H), 9,76 (br s, 1H), 9,13 (t, J=5,85 Hz, 1H), 8,87 (t, J=6,04 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,89 Hz, 1H), 8,18 - 8,31 (m, 2H), 8,04 (dd, J=1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,78 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=5,67, 8,69 Hz, 2H), 7,05 - 7,23 (m, 3H), 6,68 (dd, J=4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,86 (d, J=5,67 Hz, 2H), 4,42 (d, J=6,04 Hz, 2H)
3.8		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino-N-(2,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	503,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,84 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 9,12 (t, J=5,72 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,81 (t, J=5,85 Hz, 1H), 8,60 (d, J=1,13 Hz, 1H), 8,26 (d, J=1,51 Hz, 0H), 8,26 (dd, J=1,82, 13,40 Hz, 1H), 8,07 (dd, J=1,69, 7,66 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,78 Hz, 1H), 7,04 - 7,34 (m, 5H), 6,69 (dd, J=4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,86 (d, J=6,04 Hz, 2H), 4,46 (d, J=5,67 Hz, 2H)
3.9		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)thiobpen-2-il]metil)amino-N-(3-fluorobencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	485,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 9,15 (t, J=5,67 Hz, 1H), 8,84 (t, J=6,04 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,89 Hz, 1H), 8,25 (t, J=1,13 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=1,70, 14,92 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=2,08, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,40 Hz, 1H), 7,27 - 7,44 (m, 1H), 6,99 - 7,20 (m, 4H), 6,69 (dd, J=4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,86 (d, J=6,04 Hz, 2H), 4,46 (d, J=6,04 Hz, 2H)
3.10		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]metil)amino-N-(2,3-difluorobencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	503,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br s, 1H), 9,76 (br s, 1H), 9,15 (t, J=5,73 Hz, 1H), 8,76 - 8,88 (m, 2H), 8,59 (d, J=1,92 Hz, 1H), 8,26 (t, J=1,51 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=2,08, 14,92 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,40 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 1H), 7,08 - 7,24 (m, 3H), 6,69 (dd, J=4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,85 (d, J=6,04 Hz, 2H)

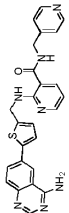
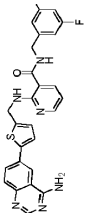
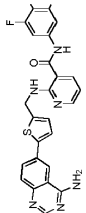
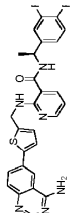
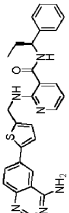
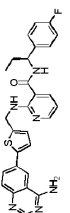
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				2H), 4,51 (d, J = 6,04 Hz, 2H)
3.11		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(2,4,5-trifluorobenzyl)pyridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	521,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 9,11 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,72 - 8,94 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,18 - 8,36 (m, 2H), 8,06 (d, J = 6,42 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,33 - 7,65 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,73 - 5,00 (m, J = 2,64 Hz, 2H), 4,34 - 4,52 (m, J = 3,02 Hz, 2H)
3.12		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-[5-fluoro-2-(trifluorometil)benzil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	553,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 9,21 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,72 - 8,90 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,21 - 8,34 (m, 2H), 8,13 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,48, 9,25 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 2H), 7,12 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 4,91 Hz, 2H)
3.13		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzil)-N-metilpiridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	517,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,89 (br, s, 1H), 9,80 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,08, 8,88 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 1,89, 5,29 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 2H), 7,27 - 7,46 (m, 2H), 7,00 - 7,20 (m, 3H), 6,67 (dd, J = 5,10, 7,37 Hz, 1H), 4,72 - 4,85 (m, 2H), 4,38 - 4,67 (m, 2H), 2,85 (s, 3H)
3.14		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	499,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,88 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,70 - 8,83 (m, 2H), 8,59 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,32, 8,88 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,32, 4,72 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,13, 7,55 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,29, 8,69 Hz, 2H), 7,01 - 7,22 (m, 3H), 6,69 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,11 (quin, J = 7,18 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
3.15		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-3-carboxamida	499,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 4,5; 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,8; 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,0; 1,8 Hz, 1H), 7,83 (br s, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7; 5,7 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,8; 4,8 Hz, 1H), 5,11 (quintet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
3.16		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(2,3,4-trifluorobenzil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	521,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 9,15 (t, J = 6,03 Hz, 1H), 8,80 (br, s, 2H), 8,60 (br, s, 1H), 8,16 - 8,39 (m, 2H), 8,04 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,06

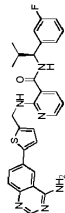
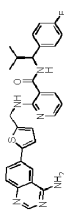
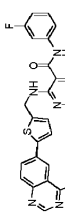
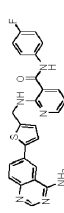
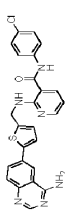
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				H ₂ , 1H), 7,54 (br, s., 1H), 7,17 - 7,43 (m, 2H), 7,12 (br, s., 1H), 6,68 (dd, J = 3,97, 6,99 Hz, 1H), 4,74 - 5,07 (m, 2H), 4,33 - 4,64 (m, 2H)
3.17		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-yl]metil)amino-N-[(5-metilfuran-2-yl)metil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	471,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,89 (br, s., 1H), 9,79 (br, s., 1H), 9,00 (br, s., 1H), 8,90 (br, s., 1H), 8,80 (br, s., 1H), 8,60 (br, s., 1H), 8,14-8,41 (m, 2H), 7,93-8,12 (m, J = 5,29 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,55 (br, s., 1H), 7,13 (br, s., 1H), 6,67 (br, s., 1H), 6,14 (br, s., 1H), 5,98 (br, s., 1H), 4,87 (br, s., 2H), 4,37 (br, s., 2H), 2,22 (br, s., 3H)
3.18		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-yl]metil)amino-N-(5-fluoro-2-metilbencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	499,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s., 1H), 9,79 (br, s., 1H), 9,06 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,84 (br, s., 1H), 8,80 (br, s., 1H), 8,60 (br, s., 1H), 8,19 - 8,34 (m, 2H), 8,09 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 6,99 Hz, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 1H), 6,89 - 7,08 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,18 Hz, 1H), 4,78 - 4,95 (m, J = 3,78 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 2,28 (br, s., 3H)
3.19		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-yl]metil)amino-N-[1-(3,4-difluorofenil)etil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	517,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (br, s., 1H), 9,78 (br, s., 1H), 8,86 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,70, 14,92 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,30-7,50 (m, 2H), 7,16-7,28 (m, 1H), 7,10 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 5,09 (quin, J = 6,89 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
3.20		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-yl]metil)amino-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	499,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s., 1H), 9,78 (br, s., 1H), 8,88 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,20 - 8,39 (m, 2H), 8,14 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 5,85, 8,03 Hz, 1H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 6,99 - 7,15 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 5,12 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
3.21		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-yl]metil)amino-N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	499,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s., 1H), 9,79 (br, s., 1H), 8,89 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,68 - 8,84 (m, 2H), 8,59 (br, s., 1H), 8,20 - 8,36 (m, 2H), 8,14 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 6,97 - 7,08 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 4,91, 6,80 Hz, 1H), 5,12 (quin, J = 6,80 Hz, 1H), 4,73 - 4,93 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H)

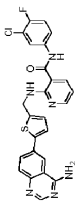
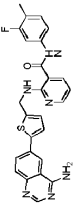
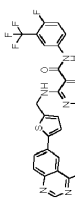
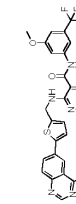
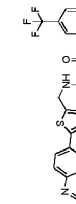
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
3.22		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(4-clorobencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	501,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (br, s, 1H), 9,73 (br, s, 1H), 9,15 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,85 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 1,51 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,89, 14,73 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,27 - 7,43 (m, 4H), 7,12 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,04 Hz, 2H).
3.23		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4,5-trifluorobencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	521,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 9,16 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,73 - 8,90 (m, 2H), 8,60 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,21 - 8,36 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 1,13, 7,93 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,81 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,74 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,29 Hz, 2H).
3.24		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	489,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,44 (s, 1H), 9,88 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 5,80 Hz, 1H), 8,23 - 8,35 (m, 2H), 8,12 (dd, J = 1,81, 7,75 Hz, 1H), 7,81 - 7,93 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,37 - 7,51 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 5,29 Hz, 2H).
3.25		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	468,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (br, s, 1H), 9,81 (br, s, 1H), 9,31 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,87 (br, s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,91 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,22-8,35 (m, 2H), 8,14 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 7,55 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,46 - 7,66 (m, 3H), 7,12 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 4,91, 7,18 Hz, 1H), 4,86 (br, s, 2H), 4,64 (d, J = 5,29 Hz, 2H).
3.26		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	521,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,85 (br, s, 1H), 9,75 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,47 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 1,70 Hz, 0H), 8,29 (dd, J = 1,70, 15,67 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,69 Hz, 2H), 7,62 - 7,82 (m, 4H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,67 Hz, 2H).
3.27		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3-clorobencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	501,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 9,16 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,86 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,86, 8,76 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,70, 4,85 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,33 -

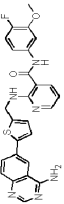
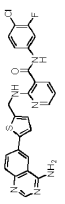
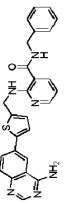
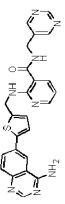
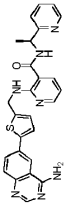
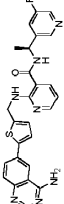
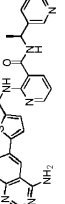
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				7,40 (m, 2H), 7,29 (tt, J = 1,56, 7,51 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,67 Hz, 2H), ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 9,16 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,83 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,14 - 7,19 (m, J = 1,13, 3,40 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 5,29 Hz, 2H),
3.28		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-il]metil}amino)-N-({[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}piridin-3-carboxamida) (bis Sal de TFA)	525,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br, s, 1H), 9,76 (br, s, 1H), 9,16 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,82 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,25 - 8,31 (m, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,22 - 8,31 (m, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,47 - 7,65 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 2,08, 8,12 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
3.29		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-diclorobencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	535,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,82 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 1,74 - 1,92 (m, 2H), 1,33-1,72 (m, 11H),
3.30		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-il]metil}amino)-N-cicloheptilpiridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	473,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,84 (br, s, 1H), 9,76 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 3H), 7,35 - 7,44 (m, J = 1,51, 7,55, 7,55 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 5,29 Hz, 2H),
3.31		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-il]metil}amino)-N-(2-clorofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	487,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,86 (br, s, 1H), 9,76 (br, s, 1H), 8,97 (dd, J = 1,70, 4,34 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,57 - 8,64 (m, 2H), 8,47 (dd, J = 1,51, 8,31 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,73 -
3.32		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-il]metil}amino)-N-(quinolin-8-il)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	504,2	

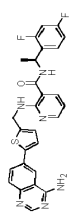
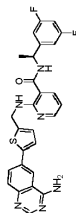
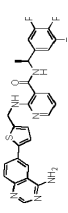
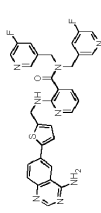
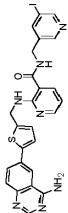
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				7,80 (m, 2H), 7,60 - 7,72 (m, 2H), 7,56 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
3.33		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(4-cianofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	478,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,60 (s, 1H), 9,83 (br, s, 1H), 9,75 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,88 - 7,95 (m, 2H), 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,04 Hz, 2H),
3.34		[2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino]piridin-3-il](3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)metanona (Sal de TFA)	493,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,16 (br, s, 3H), 7,03 - 7,24 (m, 3H), 6,70 (dd, J = 4,94, 7,32 Hz, 1H), 4,78 (br, s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,84 (t, J = 5,32 Hz, 2H),
3.35		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(2-metoxietil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	432,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,88 (t, J = 5,89 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,54-8,65 (m, 2H), 8,29 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 3,34 - 3,50 (m, 4H), 3,26 (s, 3H),
3.36		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	474,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br, s, 1H), 9,80 (br, s, 1H), 8,78 - 8,86 (m, 2H), 8,74 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,27-8,31 (m, J = 1,89, 1,89 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 1,89 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,52 - 3,68 (m, 4H), 3,32 (q, J = 5,92 Hz, 2H), 2,97 - 3,13 (m, 2H), 1,94 - 2,10 (m, 2H), 1,76 - 1,94 (m, 2H),
3.37		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	468,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br, s, 1H), 9,80 (br, s, 1H), 9,24 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,76-8,92 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,91 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20-8,33 (m, 1H), 8,14 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 5,29, 7,55 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 5,29, 7,55 Hz, 1H), 4,74 - 4,95 (m, J = 4,53 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,29 Hz, 2H),

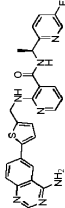
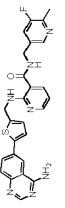
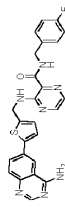
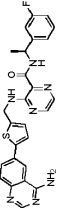
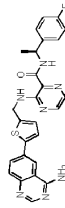
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
3.38		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(piridin-4-ylmetil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	468,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br, s, 1H), 9,80 (br, s, 1H), 9,35 (t, J=4,91 Hz, 1H), 8,68 - 8,96 (m, 4H), 8,60 (br, s, 1H), 8,22-8,37 (m, 2H), 8,13 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,69 - 7,88 (m, 3H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,06 - 7,17 (m, J = 2,64 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 4,91, 7,18 Hz, 1H), 4,81 4,89 (m, J = 3,40 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 4,53 Hz, 2H),
3.39		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,5-difluorobencil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	503,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 9,17 (br, s, 1H), 8,71 - 8,91 (m, 2H), 8,51 - 8,66 (m, 1H), 8,18 - 8,35 (m, 2H), 8,07 (d, J = 5,67 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,54 (br, s, 1H), 7,08 - 7,21 (m, 2H), 6,93 - 7,08 (m, 2H), 6,70 (t, J = 6,80 Hz, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,46 (d, 2H),
3.40		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4,5-trifluorofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	507,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,86 (br, s, 1H), 9,76 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,42 (t, J=6,04 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,89, 9,06 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,60 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
3.41		(S)-2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida (Sal de TFA)	517,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 8,87 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (t, J=5,85 Hz, 1H), 8,54-8,64 (m, J = 1,51 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,89, 15,11 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 1,84, 7,72 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,29-7,49 (m, 2H), 7,16-7,28 (m, 1H), 7,10 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 5,09 (quin, J = 7,27 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,18 Hz, 3H),
3.42		(S)-2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(1-(3-fluorofenil)propil)nicotinamida (Sal de TFA)	513,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,67 - 8,96 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,19 - 8,32 (m, 2H), 8,15 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 7,29 - 7,43 (m, J = 7,18, 7,18, 7,18 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 6,97 - 7,15 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,18 Hz, 1H), 4,75 - 4,96 (m, 3H), 1,66 - 1,99 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,18 Hz, 3H),
3.43		(S)-2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)propil)nicotinamida (Sal de TFA)	513,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 8,77-8,91 (m, 2H), 8,74 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,24-8,31 (m, J = 1,51, 8,69 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,32, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 5,67, 8,31 Hz, 2H), 7,05 - 7,22 (m, 3H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H),

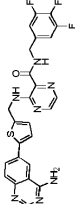
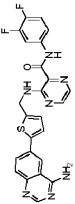
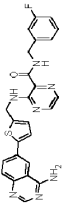
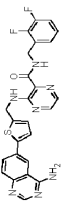
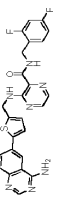
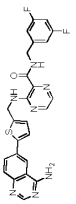
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				4,74 - 4,93 (m, 3H), 1,65 - 1,96 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,18 Hz, 3H),
3.44		(S)-2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metilamino)-N-(1-(3-fluorofenil)-2-metilpropil)nicotinamida (Sal de TFA)	527,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br, s, 1H), 9,77 (br, s, 1H), 8,75-8,85 (m, 2H), 8,67 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,19-8,30 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 6,42, 7,93 Hz, 1H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 7,09 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,00 - 7,08 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 8,88 Hz, 1H), 2,02 - 2,22 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,42 Hz, 3H), 0,71 (d, J = 6,80 Hz, 3H),
3.45		(S)-2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)nicotinamida (Sal de TFA)	527,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 8,76 - 8,85 (m, 2H), 8,70 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,51, 9,06 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,32, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,85, 8,50 Hz, 2H), 7,04 - 7,20 (m, 3H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 9,25 Hz, 1H), 2,01 - 2,21 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,42 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,42 Hz, 3H),
3.46		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metilamino)-N-(3-fluorofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	471,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,42 (s, 1H), 9,88 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,24 - 8,33 (m, 2H), 8,13 (dd, J = 1,51, 7,93 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,68 (dt, J = 2,08, 11,71 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 1H), 7,15 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 3,02, 8,31 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 4,91 Hz, 2H),
3.47		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metilamino)-N-(4-fluorofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	471,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,89 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57-8,65 (m, J = 1,51 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,24 - 8,32 (m, 2H), 8,13 (dd, J = 1,51, 7,93 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 2H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 4,53 Hz, 2H),
3.48		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metilamino)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	487,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (br, s, 1H), 9,88 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (br, s, 1H), 8,49 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,23 - 8,35 (m, 2H), 8,13 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,69 - 7,82 (m, 3H), 7,55 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,09 - 7,18 (m, J = 2,27 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 4,91, 7,18 Hz, 1H), 4,80 - 4,95 (m, J = 3,78 Hz, 2H),

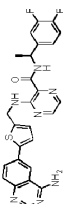
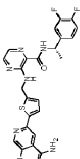
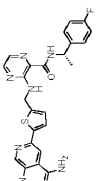
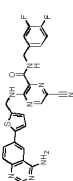
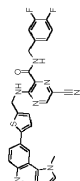
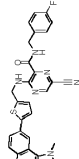
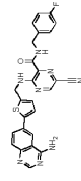
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
3.49		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	505,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,89 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,23 - 8,34 (m, 2H), 8,12 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,45, 6,99 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 2,64, 4,15, 9,06 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 1H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 5,29 Hz, 2H),
3.50		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3-fluoro-4-metilfenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	489,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,88 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,56 - 8,67 (m, J = 1,51 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 4,53 Hz, 1H), 8,21 - 8,33 (m, 2H), 8,06 - 8,17 (m, J = 1,51, 7,55 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,70, 12,27 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,51, 8,31 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,69 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H),
3.51		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	539,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,29 - 8,34 (m, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 2,45, 6,61 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,98 (ddd, J = 3,02, 4,25, 8,97 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 9,82 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,29 Hz, 2H),
3.52		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	551,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,89, 9,30 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,79 - 7,84 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 1,89 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H),
3.53		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	521,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,86 (br, s, 1H), 9,77 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,25 - 8,29 (m, J = 1,89, 9,06 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 2,08 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,89 - 7,98 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,67 Hz, 2H),

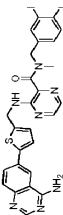
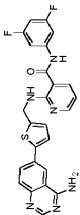
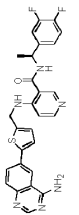
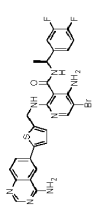
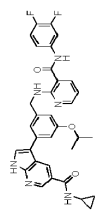
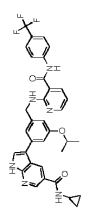
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
3.54		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	501,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s, 1H), 9,88 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (t, J=5,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 8,12 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 6,75 (dd, J=7,5;4,8 Hz, 1H), 4,89 (d, J=4,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H).
3.55		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	505,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,86 (br s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,44 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=14,1;1,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=7,7;1,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=12,1;1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,14 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=7,7;4,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J=5,7 Hz, 2H).
3.56		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-bencilpiridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	467,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 8,83 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, J=3,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,85 (br s, 2H), 7,64 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,38-7,18 (m, 5H), 7,07 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=7,5;4,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,45 (d, J=5,7 Hz, 2H).
3.57		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(pirimidin-5-ilmetil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	469,3	-
3.58		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(piridin-2-il)etil)nicotinamida (Sal de TFA)	482,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br, s, 1H), 9,76 (br, s, 1H), 9,02 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,75 (br, s, 1H), 8,60 (dt, J = 1,06, 5,53 Hz, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,14 - 8,27 (m, 3H), 7,98 - 8,10 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,77 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 7,43 - 7,55 (m, 2H), 7,07 (d, J = 3,64 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 4,97, 7,62 Hz, 1H), 5,10 - 5,26 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,08 Hz, 3H).
3.59		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(5-fluoropiridin-3-il)etil)nicotinamida (Sal de TFA)	500,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 1H), 8,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,72 (br, s, 1H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 8,14 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 4,9, 7,7 Hz, 1H), 5,18 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
3.60		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(piridin-3-il)etil)nicotinamida (Sal de TFA)	482,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,78 (br, s, 1H), 8,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,78 - 8,74 (m, 1H), 8,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,65 - 8,60 (m, 1H), 8,59 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 2H), 8,20 - 8,10 (m, 2H), 7,76 (d,

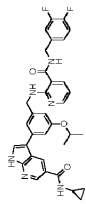
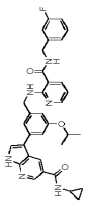
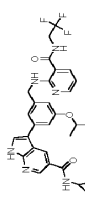
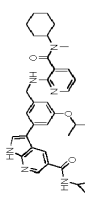
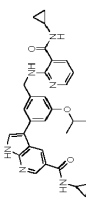
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 5,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 4,9, 7,7 Hz, 1 H), 5,20 (quin, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,92 - 4,72 (m, 2 H), 1,52 (d, J = 7,1 Hz, 3 H),
3.61		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(1-(2,4-difluorofenil)etil)nicotinamida (Sal de TFA)	517,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br, s, 1 H), 9,76 (br, s, 1 H), 8,90 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,70 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,61 - 8,55 (m, 1 H), 8,29 - 8,19 (m, 2 H), 8,13 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,42 (m, 2 H), 7,23 - 7,12 (m, 1 H), 7,12 - 7,00 (m, 2 H), 6,69 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1 H), 5,30 (quin, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,81 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3 H),
3.62		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)nicotinamida (Sal de TFA)	517,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br, s, 1 H), 9,77 (br, s, 1 H), 8,87 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,70 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,29-8,21 (m, 2 H), 8,13 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,15 - 7,01 (m, 4 H), 6,70 (dd, J = 4,9, 7,7 Hz, 1 H), 5,10 (quin, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,83 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 1,45 (d, J = 7,2 Hz, 3 H),
3.63		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(1-(3,4,5-trifluorofenil)etil)nicotinamida (Sal de TFA)	535,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1 H), 9,78 (br, s, 1 H), 8,86 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,71 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,29 - 8,20 (m, 2 H), 8,13 (dd, J = 1,9, 7,7 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,39 - 7,26 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 4,9, 7,7 Hz, 1 H), 5,07 (quin, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,83 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3 H),
3.64		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N,N-bis((5-fluoropiridin-3-yl)methyl)nicotinamida (Sal de TFA)	595,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br, s, 1 H), 9,80 (br, s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,48 - 8,37 (m, 2 H), 8,27 (br, s, 2 H), 8,20 (dd, J = 1,9, 8,8 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 1,8, 5,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 1,8, 7,4 Hz, 1 H), 7,57 (br, s, 1 H), 7,60 (br, s, 1 H), 7,51 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,07 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 5,1, 7,3 Hz, 1 H), 4,77 - 4,71 (m, 2 H), 4,67 (br, s, 4 H),
3.65		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-[(5-fluoropiridin-3-yl)methyl]píridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	586,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,89 (br, s, 1 H), 9,79 (br, s, 1 H), 9,20 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,84 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 8,52 - 8,41 (m, 2 H), 8,32-8,20 (m, 2 H), 8,07 (dd, J = 1,7,7 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,66 (dt, J = 2,5, 9,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 4,7, 7,7 Hz, 1 H), 4,86 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), ¹⁹ F NMR-TFA la relación es

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				3:1 por integración,
3.66		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	500,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br, s., 1 H), 9,79 (br, s., 1 H), 8,92 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,84 - 8,70 (m, 2 H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,32 - 8,21 (m, 2 H), 8,17 (dd, J = 1,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,68 (td, J = 3,0, 8,9 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 4,5, 8,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 4,9, 7,9 Hz, 1 H), 5,17 (quin, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,93 - 4,73 (m, 2 H), 1,49 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), ¹⁹ F NMR-TFA la relación es 2:1,
3.67		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-((5-fluoro-6-metil)piridin-3-il)metil)nicotinamida (Sal de TFA)	500,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (br, s., 1 H), 9,80 (br, s., 1 H), 9,21 (t, J = 5,29 Hz, 1 H), 8,89 (br, s., 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,56-8,67 (m, J = 1,13 Hz, 1 H), 8,19-8,38 (m, 3 H), 8,07 (d, J = 6,42 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 9,06 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 10,58 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 3,40 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1 H), 4,86 (br, s., 2 H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2 H), 2,41 (d, J = 2,64 Hz, 3 H),
3.68		3-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(4-fluorobencil)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	486,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,84 (br, s., 1 H), 9,77 (br, s., 1 H), 9,46 (t, J = 6,42 Hz, 1 H), 9,18 (t, J = 6,04 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,56 - 8,63 (m, J = 1,13 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 5,67, 8,31 Hz, 2 H), 7,06 - 7,21 (m, 3 H), 4,88 (d, J = 6,04 Hz, 2 H), 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 2 H),
3.69		3-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	500,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br, s., 1 H), 9,78 (br, s., 1 H), 9,22 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 9,12 (t, J = 5,85 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,54 - 8,62 (m, J = 1,51 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 2 H), 7,13 (d, J = 3,78 Hz, 1 H), 7,05 (td, J = 2,08, 8,40 Hz, 1 H), 5,12 (quin, J = 7,27 Hz, 1 H), 4,86 (d, J = 6,04 Hz, 2 H), 1,51 (d, J = 6,80 Hz, 3 H),
3.70		3-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	500,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br, s., 1 H), 9,77 (br, s., 1 H), 9,06-9,23 (m, 2 H), 8,80 (s, 1 H), 8,54 - 8,63 (m, J = 1,51 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 5,67, 8,31 Hz, 2 H), 7,13 (t, J = 9,06 Hz, 3 H), 5,11 (quin, J = 7,37 Hz, 1 H), 4,86 (d, J = 6,04 Hz, 2 H), 1,50 (d, J = 7,18 Hz, 3 H),

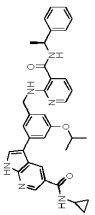
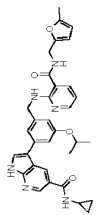
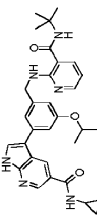
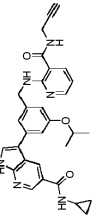
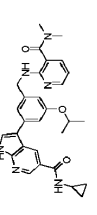
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
3.71		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4,5-trifluorobenzyl)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	522,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (br, s, 1H), 9,75 (br, s, 1H), 9,53 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 9,11 (t, J=5,67 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (d, J=2,27 Hz, 1H), 8,27 (d, J=9,06 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, J = 7,18, 8,69 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,04 Hz, 2H),
3.72		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzyl)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	490,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,81 (br, s, 1H), 9,73 (br, s, 1H), 9,06 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 - 8,49 (m, J = 1,89 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,44 Hz, 1H), 7,92 - 8,10 (m, 2H), 7,76 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 1H), 7,56 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,43 (q, J = 9,95 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
3.73		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3-fluorobenzyl)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	486,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,59 (br, s, 2H), 9,50 (t, J = 6,42 Hz, 1H), 9,16 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,28 - 7,47 (m, 1H), 6,98 - 7,20 (m, 4H), 4,88 (d, J = 6,42 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 6,42 Hz, 2H),
3.74		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(2,3-difluorobenzyl)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	504,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,65 (br s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 9,48 (t, J=6,3 Hz, 1H), 9,12 (t, J=6,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=8,7;1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 4,88 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,54 (d, J=6,0 Hz, 2H),
3.75		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(2,4-difluorobenzyl)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	504,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,61 (br s, 2H), 9,41 (t, J=6,2 Hz, 1H), 9,14 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,41 (q, J=8,0 Hz, 1H), 7,27-6,92 (m, 3H), 4,88 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,47 (d, J=6,0 Hz, 2H),
3.76		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)thiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,5-difluorobenzyl)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	504,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,53 (t, J=6,4 Hz, 1H), 9,51 (br s, 2H), 9,12 (t, J=6,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=8,7;1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,18-6,97 (m, 4H), 4,88 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,46 (d, J=6,0 Hz, 2H),

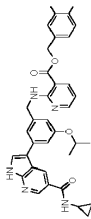
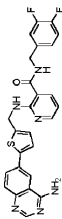
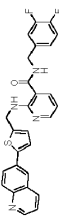
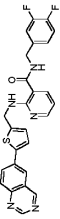
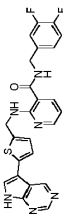
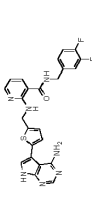
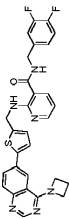
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
3.77		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	518,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (br s, 1H), 9,69 (br s, 1H), 9,23 (d, J=8,4 Hz, 1H), 9,11 (t, J=6,1 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=8,7; 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J=3,9 Hz, 1H), 5,10 (quintet, J=7,3 Hz, 1H), 4,86 (d, J=6,3 Hz, 2H), 1,50 (d, J=7,2 Hz, 3H).
3.78		3-((5-(4-aminopirido [3,4-d]pirimidin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	519,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,24 (d, 1H), 9,10 (t, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45(s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,16 (bs, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (br, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,08-5,15 (m, 1H), 4,82-4,85 (m, 2H), 1,50 (d, 3H).
3.79		3-((5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	500,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (d, 1H), 9,12 (t, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45(s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,17 (bs, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 5,09-5,15 (m, 1H), 4,82-4,85 (m, 2H), 1,50 (d, 3H).
3.80		3-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-6-ciano-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	529,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,59 (t, J = 6,42 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,42 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 7,87 (br, s., 2H), 7,65 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,14 - 7,23 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,04 Hz, 2H).
3.81		6-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-3-(((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)tiófen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	567,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 9,59 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,37 (dt, J = 8,59, 10,76 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 3,78 Hz, 2H), 4,93 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,37 (s, 3H).
3.82		6-ciano-N-(4-fluorobencil)-3-(((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)tiófen-2-il)metil)amino)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	549,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 9,58 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,36 - 8,42 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,61 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,09 - 7,20 (m, 3H), 4,93 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,37 (s, 3H).
3.83		3-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-6-ciano-N-(4-fluorobencil)pirazin-2-carboxamida (Sal de TFA)	511,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 9,58 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,42 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 1H), 7,77 - 7,90 (m, 2H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,47 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,07 - 7,19 (m, 3H), 4,91 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,38 - 4,47 (m, 2H).

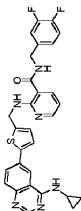
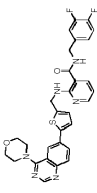
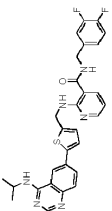
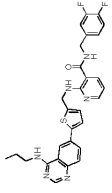
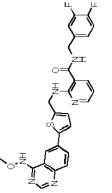
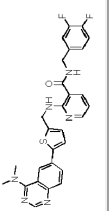
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
3.84		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-N-metilpirazin-2-carboxamida	518,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (br t, J=2,2 Hz, 1H), 8,26 (ddd, J=8,4;5,6;1,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=12,6;2,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=18,5;2,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,63 (brt, J=5,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J=3,6 Hz, 1H), 7,50-7,29 (m, 2H), 7,25-7,08 (m, 1H), 7,12 (dd, J=7,3;3,8 Hz, 1H), 4,78 (dd, J=12,1;5,8 Hz, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 2,92 (d, J=6,9 Hz, 3H). Isómeros rotacionales posiblemente observados por NMR.
3.85		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,5-difluorofenil)piridin-3-carboxamida (Sal de TFA)	489,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 9,76 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,23 - 8,34 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,98 (tt, J = 2,64, 9,06 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,04 Hz, 2H).
3.86		(S)-4-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	517,1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,87 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 9,49 (br, s, 2H), 9,26 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,33 - 7,54 (m, 2H), 7,16 - 7,30 (m, 3H), 5,10 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 6,80 Hz, 3H).
3.87		(S)-4-amino-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-bromo-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	609,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27 (q, 1H), 7,17-7,11 (m, 3H), 5,16 (q, 1H), 4,76 (AB, 2H), 1,51 (d, 3H).
4.1.1		N-ciclopropil-3-(3-(3-(3,4-difluorofenil)carbamoil)piridin-2-ilamino)metil)-5-isopropoxifenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	593,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,13 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 8,44 (br, s, 1H), 8,26 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 1,51, 7,55 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 1,70, 7,65, 13,31 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,80 - 6,87 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,61 - 4,75 (m, 3H), 2,80 - 2,93 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,66 - 0,76 (m, 2H), 0,53 - 0,62 (m, 2H).
4.1.2		N-ciclopropil-3-[3-(propan-2-iloxi)-5-(((3-[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil)piridin-2-il)amino)metil]fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	629,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,14 (d, J=2,1 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,71 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,60 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J=4,2 Hz, 2H), 8,52 (br s, 1H), 8,27 (dd, J=4,9;1,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=7,5;1,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (dd, J=7,7;4,9 Hz, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,68 (septet, J=6,0

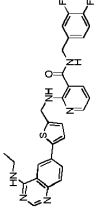
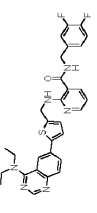
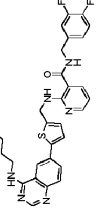
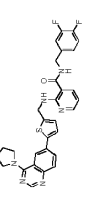
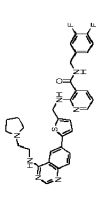
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				Hz, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,0 Hz, 6H), 0,74-0,66 (m, 2H), 0,61-0,55 (m, 2H),
4.1.3		N-ciclopropil-3-{3-[(3-{(3,4-difluorobencil)carbamoyl}piridin-2-il)amino]metil}-5-(propan-2-iloxi)fenil}-1-H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	611,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,14 (d, J=2,1 Hz, 1H), 9,19 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,71 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J=4,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=5,3;1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (dd, J=7,6;5,0 Hz, 1H), 4,71-4,61 (m, 3H), 4,42 (d, J=5,7 Hz, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,3 Hz, 6H), 0,75-0,67 (m, 2H), 0,62-0,55 (m, 2H),
4.1.4		N-ciclopropil-3-{3-[(3-{(3-fluorobencil)carbamoyl}piridin-2-il)amino]metil}-5-(propan-2-iloxi)fenil}-1-H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	593,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,08 - 12,20 (m, J = 1,89 Hz, 1H), 9,25 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,11 (br, s, 1H), 8,71 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,51, 5,29 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,32, 7,74 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,22 - 7,45 (m, 2H), 6,99 - 7,20 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 5,10, 7,74 Hz, 1H), 4,59 - 4,74 (m, 3H), 4,46 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 2,80 - 2,93 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,66 - 0,76 (m, 2H), 0,53 - 0,63 (m, 2H),
4.1.5		N-ciclopropil-3-{3-{(3-(propan-2-iloxi)-5-[(3-{(2,2,2-trifluoroetil)carbamoyl}piridin-2-il)amino]metil}fenil)-1-H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	567,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,14 (br, s, 1H), 9,09 - 9,26 (m, 1H), 8,83 (br, s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 8,19 - 8,29 (m, 1H), 8,01 - 8,15 (m, 1H), 7,90 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,63 - 6,77 (m, 1H), 4,58 - 4,80 (m, 3H), 3,99 - 4,15 (m, 2H), 2,79 - 2,96 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,68 - 0,78 (m, 2H), 0,51 - 0,63 (m, 2H),
4.1.6		3-{3-[(3-{(3-ciclohexil(metil)carbamoyl}piridin-2-il)amino]metil}-5-(propan-2-iloxi)fenil]-1-H-ciclopropil-1-H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	581,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,06 - 12,23 (m, J = 1,89 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,51, 5,67 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,73 - 6,84 (m, 2H), 4,61 - 4,71 (m, 4H), 2,68 - 2,96 (m, 4H), 1,62 (br, s, 4H), 1,34 - 1,53 (m, 4H), 1,28 (d, J = 5,67 Hz, 6H), 0,97 (br, s, 3H), 0,68 - 0,77 (m, 2H), 0,54 - 0,63 (m, 2H),
4.1.7		N-ciclopropil-3-{3-[(3-{(3-ciclopropilcarbamoyl}piridin-2-il)amino]metil}-5-(propan-2-iloxi)fenil]-1-H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	525,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,16 (br, s, 1H), 9,19 (br, s, 1H), 8,69 - 8,77 (m, J = 1,89 Hz, 1H), 8,65 (br, s, 1H), 8,58 - 8,62 (m, J = 1,51 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,12 - 8,21 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,66-6,78 (m, 1H), 4,61 - 4,77 (m, 3H), 2,84-2,95 (m, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 1,30 (d, J =

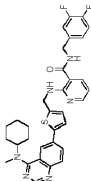
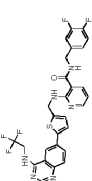
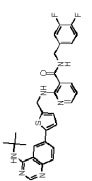
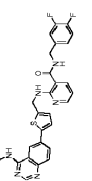
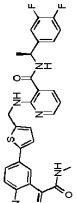
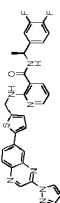
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				6,04 Hz, 6H), 0,64 - 0,77 (m, 4H), 0,50 - 0,64 (m, 4H),
4.1.8		N-ciclopropil-3-{3-[(3-fluorofenil)(metil)carbamoil]piridin-2-il}amino)metil]-5-(propan-2-iloxi)fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	593,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,15 (br, s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 7,87 - 7,95 (m, 2H), 7,80 (br, s, 1H), 7,40 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,08 - 7,29 (m, 4H), 6,93 - 7,08 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 4,62 - 4,73 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,87 (tq, J = 3,73, 7,25 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 5,67 Hz, 6H), 0,67 - 0,77 (m, 2H), 0,53 - 0,62 (m, 2H),
4.1.9		N-ciclopropil-3-{3-[(4-fluorofenil)(metil)carbamoil]piridin-2-il}amino)metil]-5-(propan-2-iloxi)fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	593,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,17 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,70, 5,48 Hz, 1H), 7,84 (br, s, 1H), 7,40 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,24 - 7,35 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (t, J = 8,69 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,46 - 6,54 (m, 1H), 4,62 - 4,73 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,82 - 2,94 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,67 - 0,77 (m, 2H), 0,54 - 0,63 (m, 2H),
4.1.10		N-ciclopropil-3-{3-[(3-ciclopropil(metil)carbamoil]piridin-2-il}amino)metil]-5-(propan-2-iloxi)fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	539,4	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 12,10-12,22 (m, 1H), 8,68-8,75 (m, 1H), 8,61 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,02 - 8,09 (m, 1H), 7,89 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 - 6,87 (m, 2H), 4,61 - 4,75 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,79 - 2,93 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,68 - 0,77 (m, 2H), 0,55 - 0,63 (m, 2H), 0,40 - 0,55 (m, 4H),
4.1.11		N-ciclopropil-3-{3-[(3-ciclopropil(metil)carbamoil]piridin-2-il}amino)metil]-5-(propan-2-iloxi)fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	539,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,11 - 12,20 (m, 1H), 9,27 (br, s, 1H), 8,82 (t, J = 4,91 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,16 - 8,23 (m, 1H), 8,14 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 5,48, 7,37 Hz, 1H), 4,63 - 4,75 (m, 3H), 3,11 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 2,88 (tq, J = 3,75, 7,41 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,91 - 1,06 (m, 1H), 0,67-0,77 (m, 2H), 0,55 - 0,63 (m, 2H), 0,37 - 0,46 (m, 2H), 0,15 - 0,24 (m, 2H),
4.1.12		N-ciclopropil-3-{3-[(2,6-difluorofenil)(metil)carbamoil]piridin-2-il}amino)metil]-5-(propan-2-iloxi)fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxamida	597,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,13 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,69 (br, s, 1H), 8,59 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,33-7,47 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 4,60 - 4,72 (m, 3H), 2,79 - 2,92 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,64 - 0,75 (m, 2H), 0,50 - 0,64 (m, 2H),

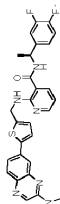
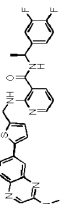
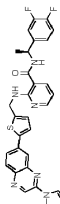
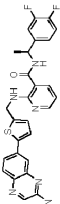
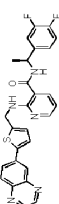
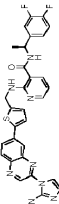
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
4.1.13		N-ciclopropil-3-[(3-((3-((1S)-1-feniletil)carbamoyl)piridin-2-il)amino)metil]-5-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-carboxamida	589,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,14 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,91 (br, s, 1H), 8,72 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,29 Hz, 1H), 8,14 (br, s, 1H), 7,89 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,16 - 7,39 (m, 6H), 7,09 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,69 - 6,76 (m, 1H), 5,11 (quin, J = 7,18 Hz, 1H), 4,65 (quin, J = 6,04 Hz, 3H), 2,82 - 2,93 (m, 1H), 1,45 (d, J = 7,18 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,67 - 0,77 (m, 2H), 0,54 - 0,62 (m, 2H),
4.1.14		N-ciclopropil-3-[(3-((5-metilfuran-2-il)metil)carbamoyl)piridin-2-il)amino)metil]-5-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-carboxamida	579,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,15 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,95 - 9,19 (m, 2H), 8,72 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 1,70, 5,10 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 5,10, 7,37 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 5,96 (dd, J = 0,94, 2,83 Hz, 1H), 4,67 (quin, J = 5,95 Hz, 3H), 4,37 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 2,88 (td, J = 3,86, 7,44 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,64 - 0,77 (m, 2H), 0,54 - 0,64 (m, 2H),
4.1.15		3-[(3-((3-(tert-butylcarbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)-5-(propan-2-iloxi)fenil]-N-ciclopropil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-carboxamida	541,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,16 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,97 (br, s, 1H), 8,71 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,51, 5,29 Hz, 1H), 7,96 - 8,10 (m, 2H), 7,91 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 - 6,78 (m, 1H), 4,62 - 4,77 (m, 3H), 2,78 - 2,98 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,66 - 0,78 (m, 2H), 0,50 - 0,66 (m, 2H),
4.1.16		N-ciclopropil-3-[(3-(propan-2-iloxi)-5-((3-(prop-2-yn-1-il)carbamoyl)piridin-2-il)amino)metil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-carboxamida	523,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,07 - 12,18 (m, 1H), 9,00 - 9,09 (m, 1H), 8,71 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 5,10 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 5,29, 7,55 Hz, 1H), 4,68 (quin, J = 6,04 Hz, 3H), 4,02 (dd, J = 2,45, 5,48 Hz, 3H), 3,12 (t, J = 2,45 Hz, 1H), 2,81 - 2,96 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,65 - 0,78 (m, 2H), 0,52 - 0,65 (m, 2H),
4.1.17		N-ciclopropil-3-[(3-((3-(dimetilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)-5-(propan-2-iloxi)fenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-carboxamida	513,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,14 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,89, 5,67 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 4,61 - 4,70 (m, 3H), 2,95 (br, s, 6H), 2,82 - 2,91 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,65 - 0,77 (m, 2H), 0,54 - 0,65 (m, 2H),

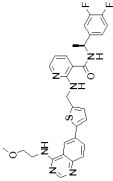
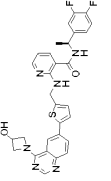
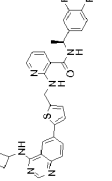
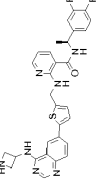
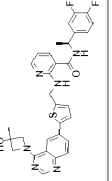
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
4.1.18		2-(3-(5-(ciclopropilcarbamoil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)nicotinato de 3,4-difluorobencilo	612,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,14 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 2H), 8,18 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 1,89, 7,74, 11,52 Hz, 1H), 7,38-7,51 (m, 1H), 7,35 (br, s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,74 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,66 (quin, J = 6,04 Hz, 1H), 2,80 - 2,95 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,64 - 0,77 (m, 2H), 0,50 - 0,64 (m, 2H),
4.4		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	503,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 9,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,83 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 12,7, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 7,6; 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,17-6,99 (m, 4H), 6,70 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,4 Hz, 2H),
4.5		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(quinolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	487,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,05 (dd, J = 4,5; 1,5 Hz, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 5,2; 1,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3; 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,17-7,00 (m, 4H), 6,76 (dd, J = 7,7; 4,9 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,4 Hz, 2H),
4.6		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	488,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,13 (br s, 1H), 8,35-8,29 (m, 2H), 8,26 (dd, J = 5,4; 1,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,1; 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,19-7,01 (m, 4H), 6,80 (dd, J = 7,7; 5,3 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H),
4.7		2-(((5-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	477,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,19 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,21 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,26 (dd, J = 4,8; 1,8 Hz, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 7,40 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,14-6,99 (m, 4H), 6,72 (dd, J = 7,5; 5,1 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,45 (d, J = 5,7 Hz, 2H),
4.8		2-(((5-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	492,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,16 (dd, J = 1,66; 5,74 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (dt, J = 0,91, 3,51 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,58 Hz, 1H), 6,88 - 6,99 (m, 3H), 6,79 - 6,86 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,55 (s, 2H),
4.9		2-(((5-(4-(azetidin-1-il)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	543,3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 (s, 2H), 8,31 (dd, J = 4,9; 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,9; 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 6,72 (tt, 2H),

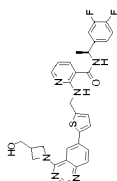
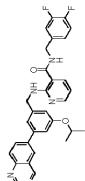
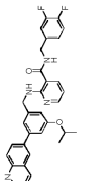
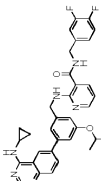
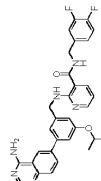
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				J-8,9,2,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J=7,5,4,8 Hz, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,89 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,61 (t, J=7,6 Hz, 4H), 4,57 (d, J=6,0 Hz, 2H), 2,55 (quintet, J=7,7 Hz, 2H),
4.10		2-(((5-(4-(ciclopropilamino)quinazolin-6-yl)tiófen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	543,3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,43 (t, J=5,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=5,1,1,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=8,7,1,5 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,67 (dd, J=7,6,1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,69 (t, J=9,0,2,3 Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,53 (dd, J=7,9,5,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,54 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,06 (br s, 1H), 1,01-0,93 (m, 2H), 0,78-0,71 (m, 2H),
4.11		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-morfolinoquinazolin-6-yl)tiófen-2-yl)metil)amino)nicotinamida	573,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,20 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,14 - 8,32 (m, 3H), 8,09 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,94 - 7,19 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,84 (br s, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,23 (br s, 4H), 3,78 (br s, 4H),
4.12		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(isopropilamino)quinazolin-6-yl)tiófen-2-yl)metil)amino)nicotinamida	545,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 9,19 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,78 - 8,92 (m, 2H), 8,66 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,25 (dt, J = 1,94, 6,70 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,99 - 7,11 (m, 3H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,73 (dq, J = 6,72, 13,83 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,80 Hz, 6H),
4.13		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(1-propilamino)quinazolin-6-yl)tiófen-2-yl)metil)amino)nicotinamida	545,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 9,17 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,83 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,22 - 8,30 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,99 - 7,16 (m, 4H), 6,70 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,70 (t, 2H), 1,64 - 1,78 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,55 Hz, 3H),
4.14		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(metoxiamino)quinazolin-6-yl)tiófen-2-yl)metil)amino)nicotinamida	533,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,25 (dt, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,02 - 8,11 (m, 2H), 7,80 - 7,90 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 6,98 - 7,15 (m, 4H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 3,02 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H),
4.15		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(dimetilamino)quinazolin-6-yl)tiófen-2-yl)metil)amino)nicotinamida	531,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,70 - 8,85 (m, 2H), 8,37 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,78 Hz, 1H),

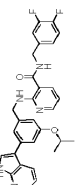
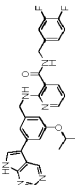
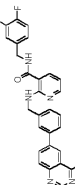
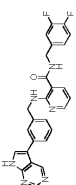
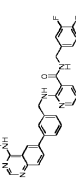
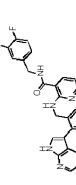
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				6,96-7,16 (m, 4H), 6,70 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,62 (s, 6H),
4.16		N-(3,4-difluorobenzil)-2-(((5-(4-(etilamino)quinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)nicotinamida	531,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 9,20 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,79 - 8,92 (m, 2H), 8,61 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,21 - 8,30 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 1,51, 7,55 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,96 - 7,17 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 3,68 - 3,82 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,18 Hz, 3H),
4.17		N-(3,4-difluorobenzil)-2-(((5-(4-(dietilamino)quinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)nicotinamida	559,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,20 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,76 - 8,88 (m, 2H), 8,22 - 8,32 (m, 2H), 8,05 - 8,14 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,97 - 7,18 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 2,64 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 6,80 Hz, 4H), 1,43 (t, J = 6,23 Hz, 6H),
4.18		N-(3,4-difluorobenzil)-2-(((5-(4-(pentilamino)quinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)nicotinamida	573,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (t, J = 4,91 Hz, 1H), 9,18 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,79 - 8,90 (m, 2H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,22 - 8,30 (m, 2H), 8,08 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,98 - 7,17 (m, 4H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,72 (q, 2H), 1,69 (q, 2H), 1,28 - 1,40 (m, 4H), 0,89 (t, 3H),
4.19		N-(3,4-difluorobenzil)-2-(((5-(4-(pirrolidin-1-il)quinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)nicotinamida	557,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,20 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,76 - 8,89 (m, 2H), 8,42 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,18 - 8,28 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,98 - 7,15 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 2,27 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 3,85 - 4,39 (m, 4H), 2,04 (br, s., 4H),
4.20		N-(3,4-difluorobenzil)-2-(((5-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)quinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)nicotinamida	600,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (t, J = 6,42 Hz, 1H), 9,20 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,85 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,99 - 7,16 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 5,41 Hz, 2H), 3,66 (br, s., 2H), 3,48 - 3,58 (m, 2H), 3,13 (br, s., 2H), 1,80 - 2,06 (m, 4H),

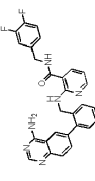
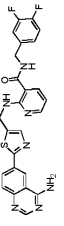
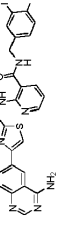
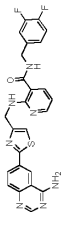
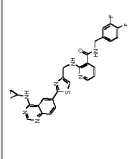
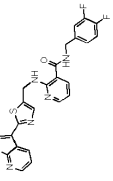
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
4.21		2-(((5-(4-(ciclohexil(metil)amino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	599,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,80 - 8,88 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 - 8,30 (m, 3H), 8,08 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,97-7,15 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,06 - 1,96 (m, 11H),
4.22		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(2,2,2-trifluoroetilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	585,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,10 (br, s, 1H), 9,17 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,83 (br, s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 - 8,34 (m, 2H), 8,04 - 8,11 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,98 - 7,18 (m, 4H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 4,56 - 4,73 (m, 2H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
4.23		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(tert-butilamino)quinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	559,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,15 - 9,24 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,83 - 8,89 (m, 1H), 8,74 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,20 - 8,28 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,99 - 7,16 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 3,78 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,62 (s, 9H),
4.24		N-(3,4-difluorobencil)-2-(((5-(4-(metilamino-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	517,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,30 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 9,19 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,81 - 8,91 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,22 - 8,29 (m, 2H), 8,08 (dd, J = 1,51, 7,55 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,97 - 7,16 (m, 4H), 6,70 (dd, J = 4,91, 7,5 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 4,53 Hz, 3H),
4.25		(S)-6-(5-(3-(1-(3,4-difluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)metil)-tiofen-2-il)-N-metilquinazolin-4-carboxamida	559,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 (s, 1H), 9,12 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,77 (br, s, 1H), 8,38 (dd, J=2,13, 8,91 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,76, 5,02 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,63, 7,66 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 7,10 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 4,89, 7,65 Hz, 1H), 5,11 (quin, J = 7,15 Hz, 1H), 4,73 - 4,91 (m, 2H), 2,89 (d, J = 5,02 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
4.26		(S)-2-(((5-(3-(1H-pirazolo-1-il)quinoxalin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	568,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,89 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 3,26 Hz, 1H), 8,67 - 8,79 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 1,88, 4,89 Hz, 1H), 8,03 - 8,18 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 7,16 - 7,27 (m, 1H), 7,11 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 6,66 - 6,78 (m, 2H), 5,02 - 5,20 (m, 1H), 4,84 (br, s, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H),

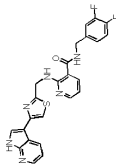
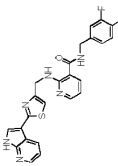
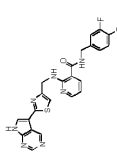
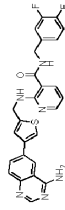
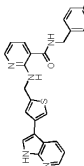
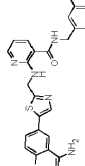
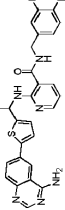
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				3H), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,84 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,52 - 8,68 (m, 2H), 8,26 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,88, 7,66 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,26, 8,53 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 1H), 7,21 (ddd, J = 2,38, 4,33, 6,34 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 4,89, 7,65 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 4,69 - 4,87 (m, 2H), 3,22 (s, 6H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
4.27		(S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(((5-(3-(dimetilamino)quinoxalin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	545,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,77 (br, s, 1H), 8,20 - 8,41 (m, 2H), 8,14 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,69 - 7,88 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 2,01, 8,53 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,30 - 7,49 (m, 2H), 7,22 (ddd, J = 2,13, 4,27, 6,40 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 5,02, 7,78 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,81 (br, s, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
4.28		(S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(((5-(3-(metil)amino)quinoxalin-6-il)tiofen-2-il)metilamino)nicotinamida	531,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,39 - 9,55 (m, 2H), 8,87 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,73 (br, s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,05 - 8,22 (m, 4H), 7,70 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,29 - 7,53 (m, 2H), 7,17 - 7,29 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,11 (quin, J = 7,18 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 3,40 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H),
4.29		(S)-2-(((5-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	568,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,86 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,64 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,21 - 8,27 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,50 - 7,63 (m, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 3H), 7,06 - 7,26 (m, 2H), 7,04 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 4,89, 7,65 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,22 Hz, 1H), 4,69 - 4,86 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
4.30		(S)-2-(((5-(3-aminoquinoxalin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	517,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,78 - 8,97 (m, 3H), 8,66 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,76, 5,02 Hz, 1H), 8,00 - 8,19 (m, 4H), 7,65 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,29 - 7,49 (m, 2H), 7,21 (ddd, J = 2,26, 4,27, 6,27 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 4,89, 7,65 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,15 Hz, 1H), 4,70 - 4,91 (m, 2H), 1,45 (d, 3H),
4.31		(S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(((5-(quinoxalin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)nicotinamida	502,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,01 (s, 2H), 8,86 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,08 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,76 Hz, 1H),
4.32		(S)-2-(((5-(3-(2-amino-1H-imidazol-1-il)quinoxalin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	583,3	

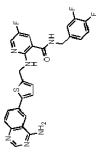
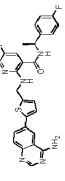
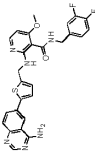
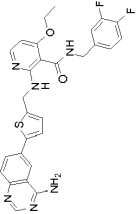
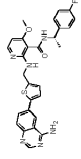
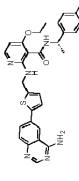
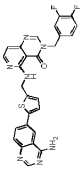
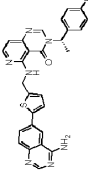
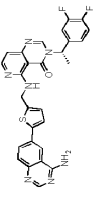
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				7,32 - 7,49 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,24 (br, s., 1H), 7,12 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 4,77, 7,53 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
4.33		N-[(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-2-({5-[4-(2-metoxi-etilamino)-quinazolin-6-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-nicotinamida	575,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,83 - 8,93 (m, 2H), 8,76 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,22 - 8,30 (m, 2H), 8,14 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,31 - 7,49 (m, 2H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,18 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 5,29 Hz, 2H), 3,61 - 3,68 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,46 (d, 3H)
4.34		N-[(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-2-({5-[4-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-quinazolin-6-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-nicotinamida	573,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,88 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,72 (br, s., 1H), 8,10 - 8,28 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,31 - 7,49 (m, 2H), 7,16 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,27 (br, s., 1H), 5,09 (quin, J = 6,99 Hz, 2H), 4,65 - 4,99 (m, 5H), 4,27 (br, s., 1H), 1,45 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
4.35		N-[(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-2-({5-[4-(oxetan-3-ilamino)-quinazolin-6-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-nicotinamida	573,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 - 8,94 (m, 2H), 8,69 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,08, 8,88 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,30 - 7,51 (m, 3H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 7,07 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,03 - 5,28 (m, 2H), 4,89 (t, J = 6,99 Hz, 2H), 4,83 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,68 (t, J = 6,42 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
4.36		2-({5-[4-(Azetidin-3-ilamino)-quinazolin-6-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	572,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,83 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,61 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,36 - 8,45 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,91 - 8,02 (m, 2H), 7,67 (d, J = 9,44 Hz, 1H), 7,28 - 7,52 (m, 3H), 7,15 - 7,26 (m, 1H), 7,03 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 5,09 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,59 - 4,87 (m, 4H), 4,13 (br, s., 2H), 3,81 - 3,99 (m, 1H), 2,60 (br, s., 1H), 1,44 (d, J = 6,80 Hz, 3H),
4.37		N-[(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-2-({5-[4-(3-hidroxi-3-metil-azetidin-1-il)-quinazolin-6-il]-tiofen-2-ilmetil}-amino)-nicotinamida	587,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,55 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,86 - 7,95 (m, 2H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,22 - 7,44 (m, 3H), 7,14 (ddd, J = 2,27, 4,25, 6,33

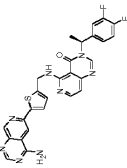
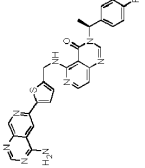
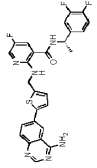
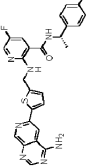
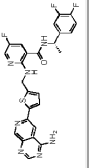
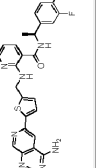
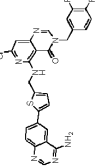
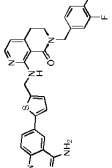
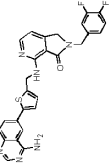
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,03 (quin, J = 7,18 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,22 - 4,47 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,80 Hz, 3H),
4.38		N-[(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-2-[(5-[4-(3-hidroxi-metil-azetidin-1-il)-quinazolin-6-il]-tiofen-2-ilmetil]-amino)-nicotinamida	587,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,54 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,87 - 7,95 (m, 2H), 7,61 (d, J = 9,44 Hz, 1H), 7,23 - 7,42 (m, 3H), 7,14 (ddd, J = 2,27, 4,25, 6,33 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,03 (quin, J = 7,18 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 1,00 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 4,10 - 4,59 (m, 32H), 3,57 (t, J = 5,67 Hz, 2H), 2,74 - 2,97 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
5.3		N-(3,4-difluorobenzil)-2-(3-isopropoxi-5-(quinazolin-6-il)benzilamino)nicotinamida	540,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 (s, 2H), 9,22 - 9,37 (m, 4H), 9,10 (br, s, 1H), 8,46 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 2,08, 8,88 Hz, 1H), 8,14 - 8,23 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (t, J = 1,89 Hz, 1H), 6,99 - 7,14 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 5,29, 7,55 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 6,04 Hz, 9H), 4,48 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,22 - 1,34 (m, 6H),
5.4		N-(3,4-difluorobenzil)-2-(3-isopropoxi-5-(quinolin-6-il)benzilamino)nicotinamida	539,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,07 - 9,12 (m, 1H), 8,76 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,43 - 8,49 (m, 1H), 8,17 - 8,26 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 4,53, 8,31 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,00 - 7,16 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,71 - 6,82 (m, 1H), 4,66 - 4,78 (m, 2H), 4,47 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 6,04 Hz, 6H),
5.5		2-(3-(4-(ciclopropilamino)quinazolin-6-il)-5-isopropoxibenzilamino)-N-(3,4-difluorobenzil)nicotinamida	595,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,19 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 9,27 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,87 - 9,04 (m, 2H), 8,79 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,70, 5,10 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,96 - 7,15 (m, 4H), 6,71 (dd, J = 5,10, 7,74 Hz, 1H), 4,63 - 4,76 (m, 4H), 4,46 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 3,34 - 3,48 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,04 Hz, 6H), 0,85 - 1,05 (m, 4H),
5.6		2-(3-(4-aminoquinazolin-6-il)-5-isopropoxibenzilamino)-N-(3,4-difluorobenzil)nicotinamida	555,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (d, J = 18,51 Hz, 1H), 9,19 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,81 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 - 7,14 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 4,63 - 4,73 (m, 2H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 6,04 Hz, 6H),

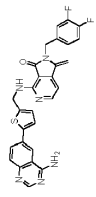
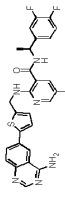
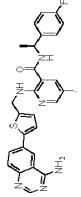
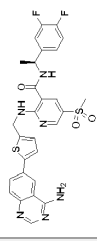
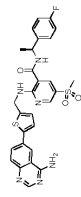
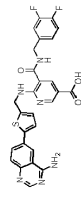
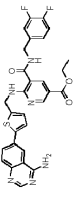
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				6H), ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,97 (br, s., 1H), 9,22 - 9,35 (m, 1H), 9,08 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,13-8,35 (m, 4H), 7,88 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 - 7,16 (m, 5H), 6,67 - 6,84 (m, 2H), 4,64 - 4,72 (m, 3H), 4,48 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 6,04 Hz, 6H),
5.7		N-(3,4-difluorobenzyl)-2-(3-isopropoxy-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-yl)bencilamino)nicotinamida	528,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,99 (br, s., 1H), 9,44 (s, 1H), 9,21 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,84 - 8,96 (m, 1H), 8,18 - 8,24 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97 - 7,14 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,65 - 6,74 (m, 1H), 4,69 (quin, J = 6,04 Hz, 3H), 4,47 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,04 Hz, 6H),
5.8		N-(3,4-difluorobenzyl)-2-([3-(propan-2-iloxy)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-yl)bencilamino]piridin-3-carboxamida	529,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,87 (d, J = 17,00 Hz, 2H), 9,18 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,80 - 8,92 (m, 2H), 8,78 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 1H), 6,97 - 7,15 (m, 3H), 6,67 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
6.1		2-(3-(4-aminoquinazolin-6-yl)bencilamino)-N-(3,4-difluorobenzyl)nicotinamida	497,3	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9,48 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,51, 7,55 Hz, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,74 Hz, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 6,74 - 7,00 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,55 (s, 2H),
6.2		2-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-yl)bencilamino)-N-(3,4-difluorobenzyl)nicotinamida	471,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,06 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 9,18 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,81 (br, s., 1H), 8,75 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,42 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,55 Hz, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 6,94-7,16 (m, 3H), 6,66 (dd, J=4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,33 - 3,45 (m, 1H), 0,83 - 1,04 (m, 4H),
6.3		2-(3-(4-(ciclopropilamino)quinazolin-6-yl)bencilamino)-N-(3,4-difluorobenzyl)-nicotinamida	537,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,95 - 12,15 (m, 1H), 9,26 (br, s., 1H), 9,00 (br, s., 1H), 8,30 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26 - 7,54 (m, 4H), 6,94-7,24 (m, 4H), 6,67 - 6,79 (m, 1H), 4,64 (br, s., 1H), 4,44 (d, J = 5,29 Hz, 2H),
6.4		N-(3,4-difluorobenzyl)-2-([2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-yl)bencilamino]piridin-3-carboxamida	470,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,95 - 12,15 (m, 1H), 9,26 (br, s., 1H), 9,00 (br, s., 1H), 8,30 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26 - 7,54 (m, 4H), 6,94-7,24 (m, 4H), 6,67 - 6,79 (m, 1H), 4,64 (br, s., 1H), 4,44 (d, J = 5,29 Hz, 2H),

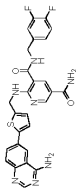
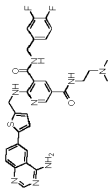
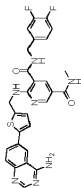
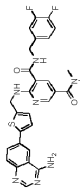
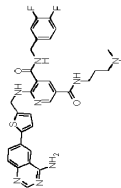
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
6.5		2-((2-(4-aminoquinazolin-6-yl)benzyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzyl)pyridin-3-carboxamida	497,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (br, s, 1H), 9,72 (br, s, 1H), 9,08 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57 (t, J = 5,10 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,51, 8,69 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,27 - 7,55 (m, 4H), 6,94 - 7,17 (m, 3H), 6,55 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,67 Hz, 3H).
6.6		(2-((2-(4-aminoquinazolin-6-yl)-1,3-tiazol-5-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzyl)pyridin-3-carboxamida	504,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 - 10,03 (m, 2H), 9,25 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,96 - 9,10 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,60 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,01 - 7,17 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 5,67 Hz, 2H).
6.7		2-((4-(4-aminoquinazolin-6-yl)-1,3-tiazol-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzyl)pyridin-3-carboxamida	504,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 - 10,03 (m, 2H), 9,25 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,96 - 9,10 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,60 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,01 - 7,17 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 5,67 Hz, 2H).
6.8		2-((2-(4-aminoquinazolin-6-yl)-1,3-tiazol-4-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzyl)pyridine-3-carboxamida	504,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,10 (br, s, 2H), 9,89 (br, s, 1H), 9,20 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,82 - 8,93 (m, 2H), 8,58 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,93 - 7,15 (m, 4H), 6,69 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 6,04 Hz, 2H).
6.9		2-((2-(4-(ciclopropilamino)quinazolin-6-yl)-1,3-tiazol-4-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzyl)piridin-3-carboxamida	544,3	-
6.10		N-(3,4-difluorobenzyl)-2-((2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-yl)-1,3-tiazol-5-yl)methyl)amino)piridin-3-carboxamida	477,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,27 (br, s, 1H), 9,21 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,89 (br, s, 1H), 8,46 - 8,53 (m, 1H), 8,30 (ddd, J = 1,51, 4,82, 12,94 Hz, 1H), 8,09 - 8,15 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 4,91, 7,93 Hz, 1H), 7,01 - 7,14 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 5,10, 7,74 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,46 (d, J = 6,04 Hz, 2H).

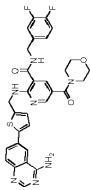
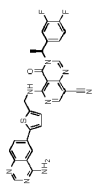
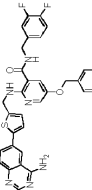
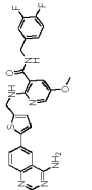
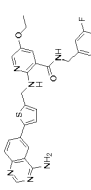
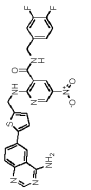
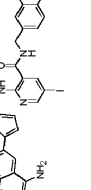
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
6.11		N-(3,4-difluorobencil)-2-((4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il)metil)amino)piridin-3-carboxamida	477,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,97 (br, s, 3H), 9,24 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,12 (br, s, 1H), 8,56 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,51, 4,53 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,03-7,20 (m, 4H), 6,75 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 3,02 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 5,67 Hz, 2H).
6.12		N-(3,4-difluorobencil)-2-((2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)piridin-3-carboxamida	477,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,28 (br, s, 1H), 9,44 (br, s, 1H), 9,33 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 1,51, 7,93 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,51, 4,53 Hz, 1H), 8,18 - 8,28 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,03 - 7,20 (m, 4H), 6,82 (dd, J = 5,67, 7,18 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,51 (d, J = 6,04 Hz, 2H).
6.13		N-(3,4-difluorobencil)-2-((2-(7H-pirrolol[2,3-d]piridin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)piridin-3-carboxamida	478,2	-
6.14		2-((4-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida	503,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,16 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,76 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,02 - 8,17 (m, 2H), 7,80 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,56 - 7,72 (m, 2H), 6,94 - 7,17 (m, 3H), 6,69 (dd, J = 4,77, 7,78 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 6,02 Hz, 2H).
6.15		N-(3,4-difluorobencil)-2-((4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)tiofen-2-il)metil)amino)piridin-3-carboxamida	476,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,87 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,72 - 8,99 (m, 1H), 8,31 - 8,42 (m, 1H), 8,26 (ddd, J = 1,51, 4,83, 9,98 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 1,63, 7,65 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 4,77, 7,78 Hz, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 2,13, 8,66 Hz, 2H), 6,72 (dd, J = 4,89, 7,66 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,46 (d, J = 5,77 Hz, 2H).
7.1		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiazol-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	504,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃) δ 8,39 (s, 2H), 8,22 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,14-7,25 (m, 3H), 6,69-6,71 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,52 (s, 2H).
7.2		2-((1-[5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il]etil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida	517,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,69 - 10,02 (m, 2H), 9,18 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 2H), 7,07 - 7,22 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 4,89, 7,65 Hz, 1H), 5,54 - 5,71 (m, 1H), 4,43 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 7,03

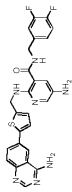
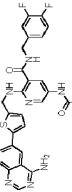
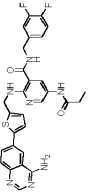
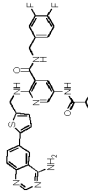
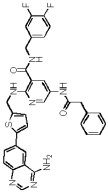
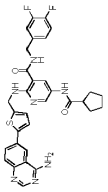
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				Hz, 3H),
7.3.1		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-fluoronicotinamida	521,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,04-7,17(m, 3H), 6,97(d, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,38 (s, 2H),
7.3.2		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-5-fluoro-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	517,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47(d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,03-7,07 (m, 3H), 5,18(q, 1H), 4,84 (s, 2H), 1,54 (d, 3H),
7.4		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-4-metoxipiridin-3-carboxamida	533,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17(dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,05-7,19 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,03 (d, 3H),
7.5		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-4-etoxipiridin-3-carboxamida	547,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,70 (t, 1H), 8,42-8,45 (m, 2H), 8,12 (t, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,20 (br, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,46 (d, 2H), 4,15 (d, 2H), 1,32 (t, 3H),
7.6		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluoro-fenil)etil)-4-metoxinicotinamida	529	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,21 (q, 1H), 4,87 (d, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,53 (d, 3H),
7.7		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(4-fluoro-fenil)etil)-4-etoxinicotinamida	543,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,23 (q, 1H), 4,35 - 4,41 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,45 (d, 3H),
7.8		5-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	528,1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -D ₂ O) δ 4,85 (d,2H), 4,99 (d,2H), 6,67 (d, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,36 (s, 1H),
7.9		(S)-5-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-3-(1-(4-fluorofenil)etil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	524,2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,19 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,98-8,00 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,08(m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,21 (q, 1H), 5,87 (br, 1H), 4,96-4,98 (m, 2H), 1,81 (d, 3H),
7.10		5-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-3-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	542,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,80(br, 2H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,55-7,65 (m,2H), 7,24 (bs, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,94 (q, 1H), 4,90-4,96 (m, 2H), 1,82 (d, 3H),

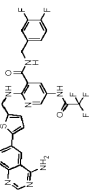
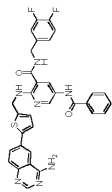
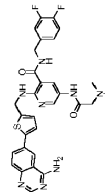
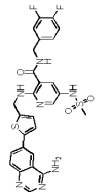
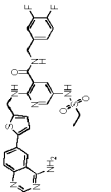
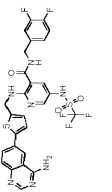
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
7.11		5-({[5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il]tiofen-2-il]metil}amino)-3-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	543,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (t, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,18 (br, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,40 (q, 1H), 7,24 (br, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,93 (q, 1H), 4,90-4,96 (m, 2H), 1,81 (d, 3H),
7.12		5-({[5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il]tiofen-2-il]metil} amino)-3-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	525,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,20 (t, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,15 (br, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 3H), 6,70 (d, 1H), 5,98 (q, 1H), 4,90-4,92 (m, 2H), 1,82 (d, 3H),
7.13		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-il]tiofen-2-il]metil}amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida	535,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,07 (q, 1H), 4,69 (s, 2H), 1,88 (d, 3H),
7.14		2-({[5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il]tiofen-2-il]metil}amino)-5-fluoro-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-3-carboxamida	518,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,78-7,81 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 3H), 5,15 (q, 1H), 4,80 (m, 2H), 1,52 (d, 3H),
7.15		2-({[5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il]tiofen-2-il]metil} amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida	536,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 5,12 (q, 1H), 4,80 (m, 2H), 1,52 (d, 3H),
7.16		2-({[5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il]tiofen-2-il]metil} amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]piridin-3-carboxamida	518,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,98 (bs, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,26 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,23-7,21 (bs, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 1,46 (d, 3H),
7.17		5-({[5-(4-aminoquinazolin-6-il]tiofen-2-il]metil}amino)-7-cloro-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	562,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,31 (t, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98 (dd, 2H), 7,95 (bs, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,15-7,13 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,87 (d, 2H),
7.18		8-({[5-(4-aminoquinazolin-6-il]tiofen-2-il]metil}amino)-2-(3,4-difluorobencil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona	529	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,84 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,89 (d, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,09-7,16 (m, 4H), 7,78-7,83 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,26 (t, 1H),
7.19		4-({[5-(4-aminoquinazolin-6-il]tiofen-2-il]metil}amino)-2-(3,4-difluorobencil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-3-ona	515,1	¹ H NMR (400 MHz, CH ₃ COOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,36 (s, 2H),

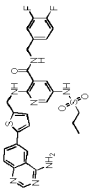
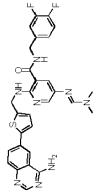
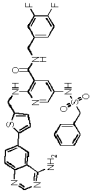
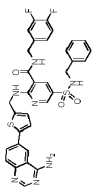
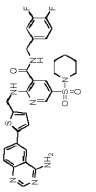
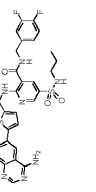
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
7.20		4-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-2-(3,4-difluorobencil)-1-metilen-1H-pirrol-3,4-c-piridin-3(2H)-ona	527,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,91 (br, 4H),
7.21.1		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il]metil)amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-iodopiridin-3-carboxamida	643,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,25 - 8,44 (m, 4H), 7,96 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,28 - 7,49 (m, 3H), 7,21 (ddd, J = 2,13, 4,27, 6,40 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 5,07 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,63 - 4,88 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
7.21.2		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il]metil)amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-iodopiridin-3-carboxamida	625,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,73 - 8,84 (m, 1H), 8,39 (ddd, J = 1,88, 8,47, 10,73 Hz, 4H), 7,99 (ddd, J = 1,88, 8,66 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 3H), 7,09 - 7,23 (m, 2H), 7,05 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,77 (br, s, 2H), 1,45 (d, J = 7,28 Hz, 3H),
7.22.1		(S)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-[(1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-(metilsulfonil)nicotinamida	595,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (br, s, 2H), 9,41 (t, J = 6,15 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,72 - 8,89 (m, 1H), 8,66 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,63, 8,66 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,28 - 7,50 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 2,26, 4,27, 6,27 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 5,11 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,91 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
7.22.2		2-([5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il]metil)amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(metilsulfonil)piridin-3-carboxamida	577,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (br, s, 2H), 9,44 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,81 (br, s, 1H), 8,55 - 8,69 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,21 - 8,33 (m, 1H), 7,78 (br, s, 1H), 7,54 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,35 - 7,49 (m, 2H), 7,06 - 7,24 (m, 3H), 5,13 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,12 - 3,33 (m, 3H), 1,49 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
7.23.1		Ácido 6-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-5-(3,4-difluorobencil)carbamoil]nicotínico	547,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,82 (br, s, 1H), 9,79 (br, s, 2H), 9,24 - 9,55 (m, 2H), 8,69 - 8,91 (m, 2H), 8,57 (dd, J = 1,88, 16,44 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,27 - 7,48 (m, 2H), 7,04 - 7,27 (m, 2H), 4,93 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 5,77 Hz, 2H),
7.23.2		6-([5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il]metil)amino)-5-[(3,4-difluorobencil)carbamoil]piridin-3-carboxilato de etilo	575,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 - 9,52 (m, 2H), 8,71 - 8,88 (m, 2H), 8,41 - 8,67 (m, 2H), 8,26 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,26 - 7,48

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				(m, 2H), 7,15 (d, J = 3,76 Hz, 2H), 4,93 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 7,19 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,15 Hz, 3H),
7 24.1		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)iofen-2-il]metil}amino)-N³-(3,4-difluorobencil)piridin-3,5-dicarboxamida	546,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (br, s, 2H), 9,27 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,13 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,69 - 8,87 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,76, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,23 - 7,47 (m, 3H), 7,09 - 7,23 (m, 2H), 4,91 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,52 Hz, 2H),
7 24.2		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)iofen-2-il]metil}amino)-N³-(3,4-difluorobencil)-N⁵-[2-(dimetilamino)etil]piridin-3,5-dicarboxamida	617,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (m, 3H), 9,17 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,55 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 4,91 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,60 (q, J = 5,77 Hz, 2H), 3,19 - 3,31 (m, 2H), 2,85 (d, J = 3,51 Hz, 6H)
7 24.3		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)iofen-2-il]metil}amino)-N³-(3,4-difluorobencil)-N⁵-metilpiridin-3,5-dicarboxamida	560,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,84 (br, s, 2H), 9,28 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,09 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,21 - 8,33 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,76 Hz, 2H), 4,81 - 4,98 (m, 2H), 4,35 - 4,50 (m, 2H), 2,78 (d, J = 4,52 Hz, 3H),
7 24.4		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)iofen-2-il]metil}amino)-N³-(3,4-difluorobencil)-N⁵,N⁵-dimetilpiridin-3,5-dicarboxamida	574,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 - 9,96 (m, 2H), 9,20 - 9,35 (m, 1H), 9,06 - 9,20 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,23 - 8,33 (m, 1H), 8,19 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,14 (d, J = 3,78 Hz, 2H), 4,80 - 4,98 (m, 2H), 4,34 - 4,49 (m, 2H), 3,01 (s, 6H),
7 24.5		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)iofen-2-il]metil}amino)-N³-(3,4-difluorobencil)-N⁵-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3,5-dicarboxamida	631,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,62 - 9,92 (m, 2H), 9,24 - 9,36 (m, 1H), 9,07 - 9,21 (m, 1H), 8,76 - 8,85 (m, 1H), 8,70 - 8,76 (m, 1H), 8,57 - 8,64 (m, 1H), 8,40 - 8,51 (m, 2H), 8,21 - 8,29 (m, 1H), 7,70 - 7,83 (m, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 2H), 7,10 - 7,24 (m, 2H), 4,77 - 5,06 (m, 2H), 4,28 - 4,53 (m, 2H), 3,23 - 3,42 (m, 2H), 3,01 - 3,16 (m, 2H), 2,74 - 2,84 (m, 6H), 1,73 - 1,98 (m, 2H),

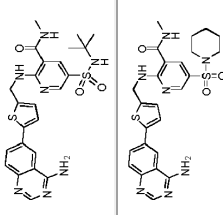
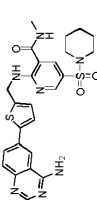
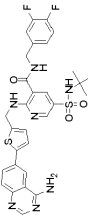
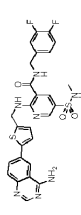
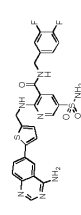
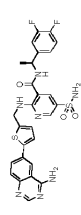
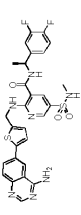
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
7.24.6		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-carboxamida	616,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,62 - 9,91 (m, 2H), 9,27 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,22 - 8,31 (m, 1H), 8,17 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 10,79 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 3,77 Hz, 2H), 4,82 - 4,98 (m, 2H), 4,34 - 4,49 (m, 2H), 3,32 - 3,75 (m, 8H).
7.25		(S)-5-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-3-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidine-8-carbonitrilo	567,0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ /DMSO-d ₆) δ 9,78 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,91 (q, 1H), 4,99 (d, 2H), 1,83 (d, 3H).
8.1.1		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-5-(bencloxi)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida	609,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (d, 2H), 9,16 (br, s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (br, s, 1H), 8,26 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,10 (br, s, 1H), 7,90 (br, s, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,21 Hz, 1H), 7,28 - 7,50 (m, 7H), 7,18 (br, s, 1H), 7,10 (br, s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,80 (d, J = 1,13 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 4,91 Hz, 2H).
8.1.2		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-metoxipiridin-3-carboxamida	533,3	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ CN) δ 8,51 (s, 1H), 8,15 - 8,28 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,61 - 7,74 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 6,91 - 7,13 (m, 4H), 6,82 (t, J = 2,31, 9,40 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,47 - 4,55 (m, 2H), 3,78 - 3,85 (m, 3H).
8.1.3		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-etoxipiridin-3-carboxamida	547,2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ CN) δ 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,64 - 7,77 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,40 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,87 - 7,21 (m, 4H), 6,82 (t, J = 2,41, 9,30 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,46 - 4,55 (m, 2H), 3,97 - 4,10 (m, 2H), 1,29 - 1,41 (m, 3H).
8.2		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-nitropiridin-3-carboxamida	548,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,59 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,38 - 9,56 (m, 1H), 9,14 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,46 - 7,70 (m, 2H), 7,34 - 7,46 (m, 2H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 4,99 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,29 Hz, 2H).
8.3		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-iodopiridin-3-carboxamida	629,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 - 9,96 (m, 2H), 9,21 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,86 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,77 - 8,82 (m, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,89, 9,06 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,29 - 7,45 (m, 2H), 7,08 - 7,21 (m, 2H).

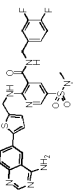
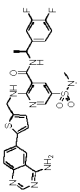
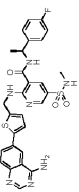
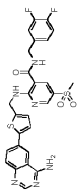
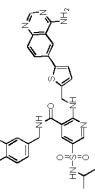
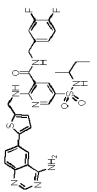
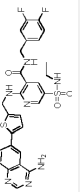
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				(m, 2H), 4,82 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
8.4		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-aminopiridin-3-carboxamida	518,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,74 (br, s, 2H), 9,22 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,77 - 8,83 (m, 1H), 8,61 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,48 (br, s, 1H), 8,26 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 3,40, 5,67 Hz, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,26 - 7,47 (m, 2H), 7,09-7,20 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,42 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
8.5.1		5-(acetilamino)-2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida	560,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s, 3H), 9,14 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,48 (br, s, 1H), 8,24 - 8,31 (m, 2H), 8,15 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 4,83 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H),
8.5.2		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(propanoilamino)piridin-3-carboxamida	574,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (br, s, 1H), 9,71 - 9,80 (m, 2H), 9,15 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,24 - 8,32 (m, 2H), 8,19 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,27 - 7,44 (m, 2H), 7,09 - 7,20 (m, 2H), 4,83 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 2,30 (q, J = 7,55 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,55 Hz, 3H),
8.5.3		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-((2-metilpropanoil)amino)piridin-3-carboxamida	588,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (br, s, 1H), 9,77 (br, s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,16 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,48 (br, s, 1H), 8,31 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,27 - 7,45 (m, 2H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 4,83 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,55 - 2,62 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,80 Hz, 6H),
8.5.4		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-((fenilacetil)amino)piridin-3-carboxamida	636,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,85 (br, s, 1H), 9,77 (br, s, 1H), 9,16 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,49 (br, s, 1H), 8,34 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,21 - 7,40 (m, 7H), 7,08 - 7,19 (m, 2H), 4,82 (d, J = 3,78 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,59 - 3,65 (m, 2H),
8.5.5		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)methyl)amino)-5-[[ciclopentilcarbonyl]amino]-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida	614,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,69 - 9,83 (m, 2H), 9,16 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (br, s, 1H), 8,18 - 8,35 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,26 - 7,46 (m, 2H), 7,05 - 7,22 (m, 2H), 4,83 (br, s, 2H), 4,40 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,75 (quin, J =

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				7,74 Hz, 1H), 1,42 - 1,97 (m, 8H),
8.5.6		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-[(trifluoroacetil)amino]piridin-3-carboxamida	614,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,24 (s, 1H), 9,68 (br, s, 2H), 9,20 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,70 - 8,82 (m, 2H), 8,60 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,20 - 8,30 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,30 - 7,46 (m, 2H), 7,08 - 7,21 (m, 2H), 4,86 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
8.5.7		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-[(fenilcarbonil)amino]piridin-3-carboxamida	622,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,83 (d, 2H), 9,19 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (br, s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (br, s, 1H), 8,28 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,47 - 7,68 (m, 4H), 7,27 - 7,46 (m, 2H), 7,05 - 7,24 (m, 2H), 4,87 (br, s, 2H), 4,43 (d, J = 5,29 Hz, 2H),
8.5.8		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-[(N,N-dimetilglicil)amino]piridin-3-carboxamida	603,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,83 (br, s, 2H), 9,21 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 2H), 7,09 - 7,22 (m, 2H), 4,84 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,84 - 2,93 (m, 6H),
8.6.1		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-[(metilsulfonil)amino]piridin-3-carboxamida	596,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 9,72 - 9,83 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,24 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,76 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 7,30 - 7,47 (m, 2H), 7,08 - 7,22 (m, 2H), 4,85 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H),
8.6.2		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-[(etilsulfonil)amino]piridin-3-carboxamida	610,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (br, s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,28 - 7,46 (m, 2H), 7,12 (d, J = 3,78 Hz, 2H), 4,84 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 3,06 (q, J = 7,18 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,18 Hz, 3H),
8.6.3		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-[(trifluorometil)sulfonil]amino} piridin-3-carboxamida	650,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (d, 2H), 9,29 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,03 (t, J = 4,72 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,30 - 7,46 (m, 2H), 7,09 - 7,22 (m, 2H),

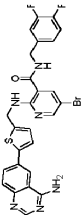
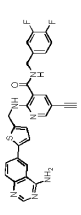
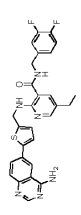
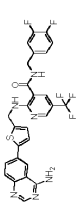
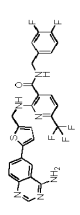
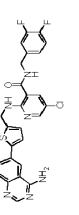
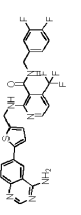
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				4,86 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,69 (s, 1H),
8.6.4		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-((propilsulfonil)amino)piridin-3-carboxamida	624,3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,83 (br, s, 2H), 9,36 (s, 1H), 9,24 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,69 - 8,77 (m, 1H), 8,61 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 2H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 4,84 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,97 - 3,07 (m, 2H), 1,73 (sxt, J = 7,55 Hz, 2H), 0,97 (t, J = 7,37 Hz, 3H),
8.6.5		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-((E)-(dimetilamino)metiliden) carboxamida	573,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (br, s, 2H), 9,20 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,69 - 8,84 (m, 2H), 8,61 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,51 (br, s, 1H), 8,30 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,3 - 7,48 (m, 2H), 7,06 - 7,23 (m, 2H), 4,86 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (s, 3H),
8.6.6		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-5-((bencilsulfonil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida	672,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 - 9,89 (m, 2H), 9,45 (s, 1H), 9,22 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,70 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,70, 8,88 Hz, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 7,76 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,29 - 7,47 (m, 7H), 7,08 - 7,22 (m, 2H), 4,85 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,38 - 4,50 (m, 4H),
8.6.7		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-5-(bencilsulfamoi)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	671,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,44 (t, 1H), 9,35 (t, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 7H), 4,91 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 4,04 (d, 2H),
8.6.8		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(piperidin-1-ilsulfonil)nicotinamida	650,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,50 (s, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,85 (br, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (q, 2H), 7,18 (br, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,91 (d, 2H), 4,44 (d, 2H), 2,91 (t, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,38 (m, 2H),
8.6.9		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(N-propilsulfamoi)nicotinamida	623,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,48 (t, 1H), 9,32 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (br, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,90 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 2,73 (q, 2H), 1,42-1,37 (m, 2H), 0,80 (t, 3H),

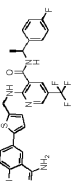
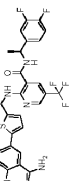
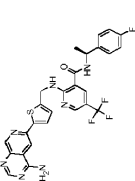
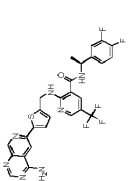
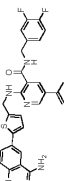
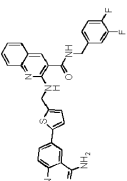
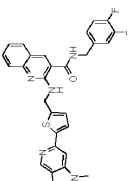
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
8.6.10		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)nicotinamida	664,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,62 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33-7,22 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,56 (t, 4H), 2,31 (s, 3H),
8.6.11		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-N-metil-5-(N-propilsulfamoi)nicotinamida	511,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 (t, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (br, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,90 (d, 2H), 2,76 (d, 3H), 2,72 (t, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 0,80 (t, 3H),
8.6.12		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-metil-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)nicotinamida	553,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,56 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,54 (t, 4H), 2,28 (s, 3H),
8.6.13		5-(N-(2-aminoetil)sulfamoi)-2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	624,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,51 (t, 2H), 9,36 (t, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,79-7,73 (m, 5H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (q, 2H), 7,18 (q, 2H), 4,92 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,89 (t, 2H),
8.6.14		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(N-(3-(dimetilamino)propil)sulfamoi)nicotinamida	666,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,65 (t, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,29-7,14 (m, 4H), 4,99 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,90 (s, 6H), 1,98-1,91 (m, 2H),
8.6.15		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-(N-bencilsulfamoi)-N-metilnicotinamida	559,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (t, 3H), 8,82 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,23 (q, 2H), 8,00 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25-7,14 (m, 6H), 4,91 (d, 2H), 4,02 (d, 2H), 2,76 (d, 3H),
8.6.16		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-(N-etilsulfamoi)-N-metilnicotinamida	497,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 (t, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (br, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,90 (d, 2H), 2,84-2,76 (m, 5H), 0,99 (t, 3H),
8.6.17		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-(N-sec-butilsulfamoi)-N-metilnicotinamida	526,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,80 (br, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,90 (d, 2H), 3,11-3,09 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 1,31 (t, 2H), 0,92 (d, 3H), 0,72 (t, 3H),

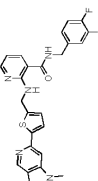
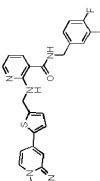
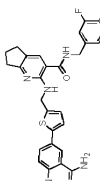
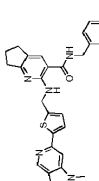
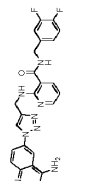
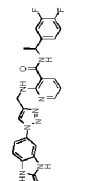
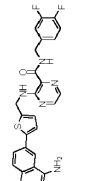
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
8.6.18		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-(N-t-butilsulfamoyl)-N-metilnicotinamida	526,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,29 (t, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,80 (br, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,90 (d, 2H), 2,75 (d, 3H), 1,12 (s, 9H),
8.6.19		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-metil-5-(piperidin-1-ilsulfonil)nicotinamida	538,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,06-3,03 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 1,70-1,66 (m, 4H), 1,51-1,49 (m, 2H),
8.6.20		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-(N-tert-butilsulfamoyl)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	637,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,68 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 1,24 (s, 9H),
8.7.1		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(N-metilsulfamoyl)nicotinamida	596,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (br., s, 2H), 9,48 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,35 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,29 (q, J = 4,94 Hz, 1H), 7,10 - 7,22 (m, 2H), 4,92 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,77 Hz, 2H),
8.7.2		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-sulfamoylpiridin-3-carboxamida	582,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,27 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 - 8,64 (m, 2H), 8,38 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,08 - 7,21 (m, 2H),
8.7.3		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-sulfamoylpiridin-3-carboxamida	596,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,74 (br, s., 2H), 9,25 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 9,17 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,51 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,88, 8,66 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,32 - 7,49 (m, 2H), 7,16 - 7,32 (m, 3H), 7,13 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 5,02 - 5,19 (m, 1H), 4,89 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 7,28 Hz, 3H),
8.7.4		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-(metilsulfamoyl)piridin-3-carboxamida	610,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,16 - 9,31 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,76, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,27 - 7,50 (m, 3H), 7,24 (br, s., 1H), 7,13 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 5,02 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 7,03 Hz, 3H),

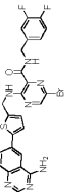
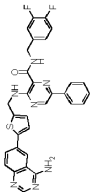
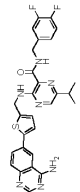
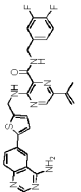
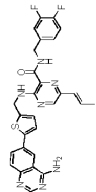
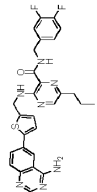
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
8.7.5		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(dimetilsulfamoi)piridin-3-carboxamida	610,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (br, s, 2H), 9,44 - 9,60 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,76 Hz, 2H), 8,55 (d, J = 2,26 Hz, 2H), 8,32 - 8,37 (m, 1H), 8,27 (dd, J = 1,76, 8,78 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 2H), 4,94 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 2,64 (s, 6H).
8.7.6		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-(dimetilsulfamoi)piridin-3-carboxamida	624,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (br, s, 2H), 9,45 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,34 - 7,49 (m, 2H), 7,22 (ddd, J = 2,38, 4,33, 6,34 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 5,12 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 5,27 Hz, 2H), 2,65 (s, 6H), 1,49 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
8.7.7		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(metilsulfamoi)piridin-3-carboxamida	592,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (br, s, 2H), 9,18 - 9,33 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,94, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,64 Hz, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 3H), 5,13 (t, 1H), 4,90 (d, J = 5,65 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 5,14 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
8.7.8		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(metilsulfonil)piridin-3-carboxamida	581,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,44 (dt, J = 5,77, 11,04 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 2,13, 8,66 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H).
8.7.9		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(propan-2-ilsulfamoi)piridin-3-carboxamida	624,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,56 (t, 1H), 9,36 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,43 (d, 2H), 8,04 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,54-7,43 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 4,98 (d, 2H), 4,50 (d, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 1,06 (d, 6H).
8.7.10		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-5-(butan-2-ilsulfamoi)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida	638,2	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,67 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,19 (q, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,04 (d, 3H), 0,82 (t, 3H).
8.7.11		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(etilsulfamoi)piridin-3-carboxamida	543,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (t, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,18 (br, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,40 (q, 1H), 7,24 (br, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,93

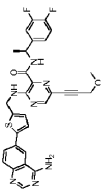
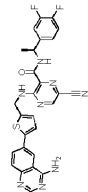
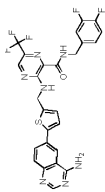
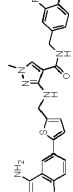
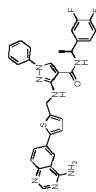
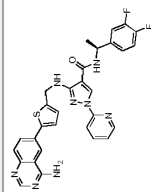
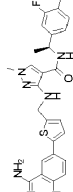
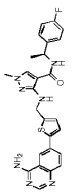
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
8.7.12		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(morpholinosulfonil)nicotinamida	651,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,51-9,49 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,87 (br, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (q, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,93 (d, 2H), 4,44 (d, 2H), 3,66 (s, 4H), 2,93 (s, 4H).
8.7.13		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(N-(piridin-3-ylmetil)sulfamoi)nicotinamida	672,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,44 (t, 1H), 9,35 (t, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,41 (s, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,20 (br, 2H), 8,12 (t, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,25 (q, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,89 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 4,09 (d, 2H).
8.8.1		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	528,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 2H), 9,40 - 9,48 (m, 1H), 9,24 - 9,34 (m, J = 5,29 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,31 - 7,49 (m, 2H), 7,09-7,24 (m, 2H), 4,92 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,29 Hz, 2H).
8.8.2		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-ciano-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]piridin-3-carboxamida	542,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 - 9,89 (m, 2H), 9,37 (t, J = 6,15 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,76, 8,78 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 2H), 7,19 - 7,28 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 5,07 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
8.8.3		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-5-ciano-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-3-carboxamida	524,3	¹ H NMR (300 MHz, DMF-d ₇) δ 9,59 - 9,86 (m, 2H), 9,41 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,32, 8,88 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 5,67, 8,69 Hz, 2H), 7,07 - 7,22 (m, 3H), 5,08 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H).
8.8.4		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluoro bencil)-5-(oxetan-3-yl)nicotinamida	559,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (t, J=5,77 Hz, 1 H)8,80 (s, 2 H)8,59 (s, 1 H)8,21 - 8,32 (m, 2 H)8,18 (d, J=2,26 Hz, 1 H)7,76 (d, J=8,78 Hz, 1 H)7,53 (d, J=3,51 Hz, 1 H)7,30 - 7,46 (m, 2 H)7,06 - 7,23 (m, 2 H)4,79 - 4,94 (m, 4 H)4,68 (t, J=6,53 Hz, 2 H)4,36 - 4,50 (m, 2 H)4,22 (d, J=8,03 Hz, 1 H),

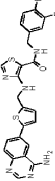
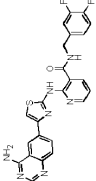
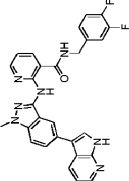
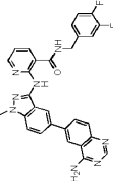
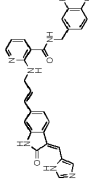
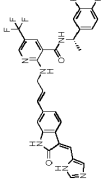
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
8.9		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiopen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-bromopiridin-3-carboxamida	581,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (br s, 1H), 9,69 (br s, 1H), 9,26 (t, J=5,7 Hz, 1H), 8,86 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=9,6;1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,15-7,01 (m, 4H), 4,83 (d, J=5,4 Hz, 2H), 4,44 (d, J=5,7 Hz, 2H),
8.10		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiopen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-etilnicotinamida	527,3	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35-8,31 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,03 (dd, J=9,6;2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,80 (tt, J=9,1;2,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,49 (s, 1H),
8.11		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiopen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-etilpiridin-3-carboxamida	529,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (br s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 9,16 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=8,7;1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 2H), 4,84 (d, J=3,9 Hz, 2H), 4,46 (d, J=5,7 Hz, 2H), 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3H), (2Hs perdidos enterrados bajo el pico DMSO),
8.12.1		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiopen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	571,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (br s, 2H), 9,23 - 9,46 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 1,51, 7,03 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,29 - 7,47 (m, 2H), 7,07 - 7,24 (m, 2H), 4,92 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,52 Hz, 2H),
8.12.2		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiopen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	571,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,61 (br s, 2H), 9,36 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,10 - 8,32 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,31 - 7,46 (m, 2H), 7,04 - 7,25 (m, 3H), 4,84 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,77 Hz, 2H),
8.12.3		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiopen-2-il)metil)amino)-5-cloro-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-carboxamida	537,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,22 - 8,29 (m, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 2H), 7,20 (d, J = 3,76 Hz, 2H), 4,73 - 4,78 (m, 2H), 4,40 - 4,46 (m, 2H),
8.12.4		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiopen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	571,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 (br s, 2H), 9,18 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,28 - 7,46 (m, 2H), 7,03 - 7,28 (m, 3H), 6,87 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,77 Hz, 2H),

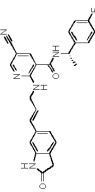
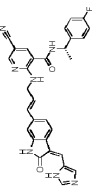
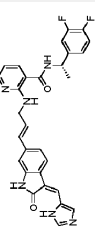
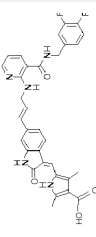
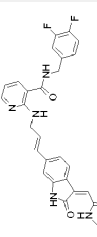
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
8.12.5		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il]metil}amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	567,3	¹ H NMR (400 MHz; DMSO-d ₆) δ 9,79 (br, s, 2H), 9,31 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 1,63, 13,93 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,76, 8,78 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 7,32 - 7,47 (m, 2H), 7,03 - 7,23 (m, 3H), 5,12 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,77 Hz, 2H),
8.12.6		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il]metil}amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	585,4	¹ H NMR (400 MHz; DMSO-d ₆) δ 9,77 (br, s, 2H), 9,27 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 1,51, 10,29 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,76, 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,29 - 7,50 (m, 2H), 7,22 (ddd, J = 2,01, 4,27, 6,27 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,77 Hz, 2H),
8.12.7		2-({[5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il]tiofen-2-il]metil}amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	568,2	¹ H NMR (400 MHz; CDCl ₃) δ 9,28 (t, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (bs, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 5,12 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 1,47 (d, 3),
8.12.8		2-({[5-(4-aminopirido[3,4-d]pirimidin-6-il]tiofen-2-il]metil}amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida	586,1	¹ H NMR (400 MHz; CDCl ₃) δ 9,26 (t, 1H), 9,17 (d, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,45-8,44 (m, 1H), 8,19 (bs, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,21 (bs, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,10 (m, 1), 4,87 (m, 2H), 1,48 (d, 3),
8.13		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-3-carboxamida	543,2	-
8.14.1		2-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)quinolin-3-carboxamida	553,3	¹ H NMR (400 MHz; DMSO-d ₆) δ 9,77 (br, s, 1H), 9,72 (br, s, 1H), 9,64 - 9,81 (m, 1H), 9,36 (t, J = 5,71 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 1,95, 8,78 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,46, 7,97 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 3,51 Hz, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 4,90 (d, J = 5,46 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 5,84 Hz, 2H),
8.14.2		N-(3,4-difluorobencil)-2-({[5-(1-metil-1H-imidazol[4,5-c]piridin-6-il]tiofen-2-il]metil}amino)quinolin-3-carboxamida	541,3	¹ H NMR (400 MHz; CD ₃ OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, J = 0,94 Hz, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,83 - 8,02 (m, 2H), 7,72 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 0H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,00 (s, 3H),

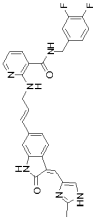
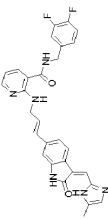
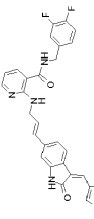
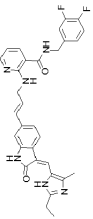
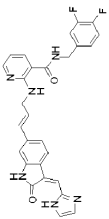
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
8.14.3		N-(3,4-difluorobenzyl)-2-((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)tiofen-2-il)methyl)amino)piridin-3-carboxamida	491,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 1,60, 7,62 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,77 (d, J = 3,83 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,89 Hz, 1H), 6,89 - 7,01 (m, 3H), 6,82 (tt, J = 2,40, 9,14 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,20 - 1,33 (m, 4H),
8.14.4		N-(3,4-difluorobenzil)-2-((5-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-7-il)tiofen-2-il)methyl)amino)piridin-3-carboxamida	477,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,76 (dd, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 - 8,28 (m, 1H), 8,15 - 8,17 (m, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,60 (d, J = 3,76Hz, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 1H), 7,18 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 2H), 6,88 - 6,94 (m, 1H), 6,78 - 6,87 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,55 (s, 2H),
8.15.1		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxamida	543,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 1,94, 8,78 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,70 Hz, 1H), 7,05 - 7,17 (m, 3H), 6,96 - 7,03 (m, 1H), 4,83 - 4,95 (m, 12H), 4,56 (s, 2H), 3,25 - 3,37 (m, 3H), 3,04 (t, J = 7,75 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,47 Hz, 2H), 2,15 - 2,28 (m, 2H),
8.15.2		N-(3,4-difluorobenzil)-2-((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)tiofen-2-il)methyl)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxamida	531,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 2,87 - 2,94 (m, 2H), 2,13 - 2,24 (m, 2H),
9.1		2-((1-(4-aminoquinazolin-6-il)-1H-1,2,3-triazolo-4-il)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzil)nicotinamida	488,3	¹ H NMR (300 DMSO-d ₆) δ 9,90 (br s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,46-7,29 (m, 2H), 7,17 (br s, 1H), 6,69 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,42 (d, J=4,5 Hz, 2H)
9.2		(S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(((1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazolo-4-il)methyl)amino)nicotinamida	491,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,89 (br, s, 2H), 8,81 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,61 (t, J = 5,10 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,30 - 7,50 (m, 4H), 7,16 - 7,26 (m, 1H), 7,04 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,18 Hz, 1H), 4,60 - 4,76 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,80 Hz, 3H),
10.1		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzil)pirazin-2-carboxamida	504,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,49 (t, J=6,1 Hz, 1H), 9,12 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (dd, J=8,7-1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,84 (br s, 2H), 7,64 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,86 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,42 (d, J=6,0 Hz, 2H),

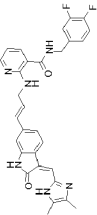
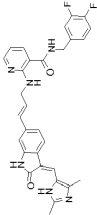
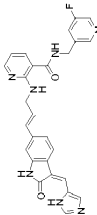
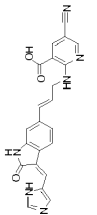
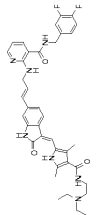
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
10.2		3-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-6-bromo-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida	582,2	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 9,35 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 9,16 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,98 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,83 (br, s., 1 H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,44 - 7,30 (m, 2 H), 7,22 - 7,13 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,42 (d, J = 6,3 Hz, 2 H).
10.3		3-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6-fenilpirazin-2-carboxamida	580,3	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 9,56 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 9,20 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 - 8,20 (m, 1 H), 8,20 - 8,16 (m, 1 H), 7,97 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,82 (br, s., 2 H), 7,63 (d, J = 7,52 - 7,30 (m, 6 H), 7,25 - 7,16 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 4,92 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,51 (d, J = 6,3 Hz, 2 H).
10.4		3-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6-(propan-2-il)pirazin-2-carboxamida	546,3	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 9,28 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,91 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,82 (br, s., 2 H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,42 - 7,29 (m, 2 H), 7,22 - 7,12 (m, 1 H), 7,07 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,83 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,46 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,99 (spt, J = 6,9 Hz, 1 H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).
10.5		3-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-carboxamida	544,3	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 9,13 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,97 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,81 (br, s., 2 H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,43 - 7,30 (m, 2 H), 7,22 - 7,13 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,18 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 4,88 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,47 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H).
10.6		3-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6-[(1E)-prop-1-en-1-il]pirazin-2-carboxamida	544,3	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,39 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,8, 8,9 Hz, 1 H), 7,88 - 7,76 (m, 2 H), 7,24 - 6,96 (m, 5 H), 6,51 (dq, J = 6,4, 15,7 Hz, 1 H), 6,38 (dd, J = 1,6, 15,7 Hz, 1 H), 5,88 (br, s., 2 H), 4,88 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,56 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 1,92 (dd, J = 1,4, 6,5 Hz, 3 H).
10.7		3-({[5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il]metil}amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6-propilpirazin-2-carboxamida	546,3	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,40 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,88 - 7,79 (m, 2 H), 7,24 - 6,97 (m, 5 H), 5,98 (br, s., 2 H), 4,87 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,56 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,69 - 2,58 (m, 2 H), 1,70 (sxt, J = 7,5 Hz, 2 H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

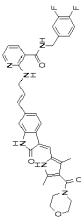
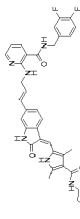
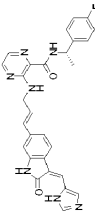
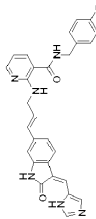
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
10.8		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]-6-(3-metoxiprop-1-yn-1-il)pirazin-2-carboxamida	586,3	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 9,23 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,22 - 7,04 (m, 4 H), 6,99 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 5,89 (br, s, 2 H), 5,13 (quin, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,86 (ddd, J = 6,0, 15,5, 24,6 Hz, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 3 H),
10.9		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-6-ciano-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]pirazin-2-carboxamida	543,2	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 9,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,97 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,83 (br, s, 2 H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,57 - 7,44 (m, 2 H), 7,37 (dt, J = 8,3, 10,6 Hz, 1 H), 7,30 - 7,22 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 5,12 (quin, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,98 - 4,81 (m, 2 H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3 H),
10.10		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida	572,1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,45 (t, J = 5,48 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,29 (t, J = 5,67 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 2,08, 8,88 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,69 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 3,40 Hz, 1 H), 6,94 - 7,19 (m, 4 H), 6,33 (br, s, 2 H), 4,89 (d, J = 6,04 Hz, 2 H), 4,52 (d, J = 6,42 Hz, 2 H)
11.1		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxamida	506,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,65 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,33 (dd, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,18-7,25 (m, 2 H), 7,11-7,14 (m, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H),
11.2		(S)-3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida	582	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,79-7,78 (m, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,40 (t, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,20-6,88 (m, 5 H), 6,28-6,20 (m, 4 H), 5,18 (m, 1 H), 4,68 (AB, 2 H), 1,52 (d, 3 H),
11.3		(S)-3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-1-(pindin-2-il)-1H-pirazolo-4-carboxamida	583,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,30 (s, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,43-8,41 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 7,98-7,96 (m, 2 H), 7,95-7,70 (m, 3 H), 7,64 (d, 1 H), 7,47-7,39 (m, 4 H), 7,30 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,75 (t, 1 H), 5,08 (m, 1 H), 4,68 (d, 2 H), 1,43 (d, 3 H),
11.4		(S)-3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxamida	520,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,40 (s, 2 H), 8,28 (br, 1 H), 8,11 (dd, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,17-7,29 (m, 3 H), 7,05 (d, 1 H), 5,10 (q, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 1,51 (d, 3 H)
11.5		3-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiofen-2-il)metil)amino)-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxamida	502,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,59 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,32-7,35 (m, 3 H), 6,96-7,00

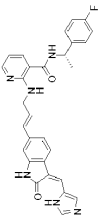
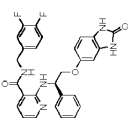
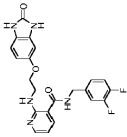
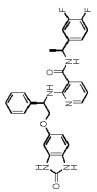
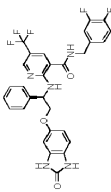
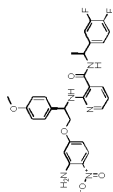
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
12.1		4-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tiófen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)tiazol-5-carboxamida	509,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (br, s, 2H), 8,90 - 9,01 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,44 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,01, 8,78 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,47 - 7,61 (m, 1H), 7,22 - 7,44 (m, 2H), 6,98 - 7,19 (m, 2H), 4,73 - 4,95 (m, 2H), 4,34 (d, J = 5,27 Hz, 2H).
13		2-(4-(4-aminoquinazolin-6-il)tiazol-2-ilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-nicotinamida	490,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,33 (s, 1H), 9,63 (t, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,89, 1,63 Hz, 2H), 8,43 (dd, J = 8,03, 1,76 Hz, 1H), 7,64 - 7,91 (m, 2H), 7,01 - 7,26 (m, 4H), 4,57 (d, 2H).
14.1		N-(3,4-difluorobencil)-2-(1-metil-5-(1H-pirrob[2,3-b]piridin-3-il)-1H-indazol-3-ilamino)nicotinamida	510,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,94 (br, s, 1H), 10,97 (br, s, 1H), 9,32 - 9,51 (m, 1H), 8,18 - 8,36 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,71 - 7,79 (m, 1H), 7,62 - 7,71 (m, 1H), 7,34 - 7,49 (m, 2H), 7,13 - 7,29 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 5,02, 7,53 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H).
14.2		2-(5-(4-aminoquinazolin-6-il)-1-metil-1H-indazol-3-ilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	537,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,85 (br, s, 2H), 9,32 - 9,48 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 1,88, 8,66 Hz, 1H), 8,16 - 8,29 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,71 - 7,94 (m, 3H), 7,33 - 7,51 (m, 2H), 7,23 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 4,77, 7,78 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H).
15.1		2-(E)-3-(Z)-3-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)ililamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	513,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,69 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,83 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,76, 4,83 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,82, 7,78 Hz, 2H), 7,80 (br, s, 1H), 7,61 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,29 - 7,46 (m, 2H), 7,13 - 7,23 (m, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 1H), 6,89 (br, s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,77, 7,65 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 15,94 Hz, 1H), 6,33 - 6,47 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,09 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,21 Hz, 1H).
15.2		2-(E)-3-(Z)-3-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)ililamino)-N-(S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	595,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,95 (br, s, 1H), 9,07 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,95 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,50 - 8,57 (m, 1H), 8,39 - 8,42 (m, 1H), 8,01 - 8,07 (m, 1H), 7,79 (br, s, 1H), 7,60 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,34 - 7,50 (m, 2H), 7,03 - 7,09 (m, 1H), 6,89 (br, s, 1H), 6,54 (d, J = 16,13 Hz, 1H), 6,32 - 6,42 (m, 1H), 5,12 (t, J = 7,09 Hz, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 2H), 1,48 (d, J = 7,03 Hz, 3H).

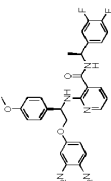
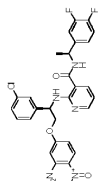
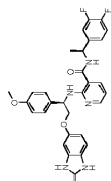
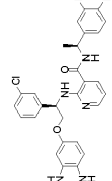
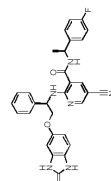
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
15.3		(S,E)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(3-(2-oxoindolin-6-il)alilamino)nicotinamida	456,5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,07 (t, J = 5,71 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,07 - 7,19 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 1,38, 7,72 Hz, 1H), 6,81 (br, s, 1H), 6,48 (d, J = 15,94 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 5,84, 15,81 Hz, 1H), 5,03 - 5,14 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
15.4		2-((E)-3-(Z)-3-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)alilamino)-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	534,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,89 (br, s, 1H), 9,09 (t, J = 5,58 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 0,88, 6,96 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,28, 1,29 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 15,81 Hz, 1H), 6,32 (dt, J = 5,90, 15,87 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 7,09 Hz, 3H),
15.5		2-((E)-3-(Z)-3-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoindolin-6-il)alilamino)-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	527,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,90 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,53 (br, s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 1,79, 4,99 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,63, 7,72 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,32-7,50 (m, 2H), 7,18 - 7,27 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 1,19, 8,03 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 5,02, 7,59 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,94 Hz, 1H), 6,45 (dt, J = 5,58, 16,00 Hz, 1H), 5,11 (dt, J = 7,09, 14,43 Hz, 1H), 4,21 (br, s, 2H), 1,46 (d, J = 7,09 Hz, 3H),
15.6		Ácido 5-(Z)-6-((E)-3-(3-(3,4-difluorobencilcarbamoil)piridin-2-ilamino)prop-1-enil)-2-oxoindolin-3-iliden)metil)-2,4-dimetil-1H-pirrole-3-carboxílico	584,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,78 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 - 7,46 (m, 2H), 7,13 - 7,23 (m, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 6,37 (q, J = 1,00 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,29 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)
15.7		N-(3,4-Difluoro-bencil)-2-((E)-3-{3-[1-(5-metil-3H-imidazol-4-il)-met-(Z)-iliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-alilamino)-nicotinamida	527,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) desplazamiento 13,77 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 2H), 7,13 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 1,13, 7,93 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,52 - 6,60 (m, 1H), 6,33 - 6,45 (m, 1H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,29 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
15.8		N-(3,4-Difluorobencil)-2-((E)-3-{3-[1-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-met-(Z)-iliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-allilamino)-nicotinamida	527,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,44 (s, 1H), 10,95 (br, s, 1H), 9,10 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 6,31 - 6,45 (m, 1H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,29 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H)
15.9		N-(3,4-Difluorobencil)-2-((E)-3-{3-[1-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-met-(Z)-iliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-allilamino)-nicotinamida	527,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,77 - 14,01 (m, 1H), 11,09 (br, s, 1H), 9,10 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32-7,46 (m, 2H), 7,09-7,31 (m, J = 1,51, 2,64, 12,46 Hz, 1H), 7,09-7,31 (m, J = 1,32, 3,02, 6,61 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 1,13, 8,31 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 6,53 - 6,60 (m, 1H), 6,41 (td, J = 5,67, 15,86 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 5,48 Hz, 2H), 2,20 - 2,40 (m, 3H)
15.10		N-(3,4-Difluorobencil)-2-((E)-3-{3-[1-(3-metil-1H-pirazolo-4-il)-met-(Z)-iliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-allilamino)-nicotinamida	527,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 12,99 (br, s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,99 - 9,19 (m, 2H), 8,48 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,51, 4,53 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 2H), 7,18 (br, s, 1H), 7,00 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 15,86 Hz, 1H), 6,36 (td, J = 5,67, 15,49 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 5,10 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H)
15.11		N-(3,4-Difluorobencil)-2-((E)-3-{3-[1-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-il)-met-(Z)-iliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-allilamino)-nicotinamida	555,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,74 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 - 7,46 (m, 2H), 7,12 - 7,23 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 1,32, 8,12 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,86 Hz, 1H), 6,37 (td, J = 5,67, 15,86 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,48 Hz, 2H), 2,76 (q, J = 7,55 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,55 Hz, 3H)
15.12		N-(3,4-Difluorobencil)-2-((E)-3-{3-[1-(1H-imidazol-2-il)-met-(Z)-iliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-allilamino)-nicotinamida		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 14,03 (br, s, 1H), 11,13 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,89, 7,93 Hz, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 2H), 7,55 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,30 - 7,46 (m, 3H), 7,17 (ddd, J = 2,46, 4,15, 6,23 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 1,32, 8,12 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,52 - 6,67 (m,

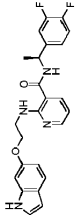
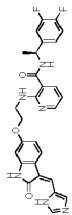
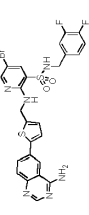
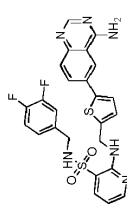
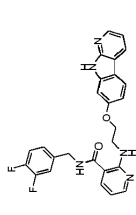
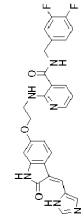
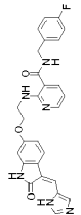
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				2H), 6,43 (td, J = 5,67, 15,86 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 5,29 Hz, 2H)
15.13		N-(3,4-Difluorobenzyl)-2-((E)-3-{3-[1-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-met-(Z)-liden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-alilamino)-nicotinamida		1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,78 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,03 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 2H), 7,10 (ddd, J = 2,08, 4,15, 6,23 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 1,13, 7,93 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,45 - 6,59 (m, 2H), 6,33 (td, J = 5,67, 15,86 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,29 Hz, 2H), 2,05 - 2,29 (m, 6H)
15.14		N-(3,4-Difluorobenzyl)-2-((E)-3-{3-[1-(2,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-met-(Z)-liden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-alilamino)-nicotinamida	541,2	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,56 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,10 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 2H), 7,17 (ddd, J = 2,08, 4,15, 6,23 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 1,13, 8,31 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,51 - 6,60 (m, 1H), 6,37 (td, J = 5,67, 15,86 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,29 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 4,15 Hz, 6H)
15.15		2-((E)-3-(Z)-3-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoindol-6-il)alilamino)-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)nicotinamida	496,2	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,66 (br, s, 1H), 10,99 (br, s, 1H), 9,14 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,37 - 8,56 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 8,00 (br, s, 1H), 7,80 (br, s, 1H), 7,66 (ddd, J = 1,70, 2,70, 9,82 Hz, 1H), 7,63 (br, s, 1H), 7,60 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,86 Hz, 1H), 6,39 (td, J = 5,52, 15,77 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,29 Hz, 2H),
15.16		Ácido 2-((E)-3-(Z)-3-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoindol-6-il)alilamino)-5-cianonicotínico	413,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11,25 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,94 (br, 1H), 8,90-8,89 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38-8,37 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,56-6,38 (m, 2H), 4,33 (s, 2H),
15.17		2-((E)-3-(Z)-3-((4-(2-(dietilamino)etilcarbamoil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-oxoindol-6-il)alilamino)-N-(3,4-difluorobenzil)nicotinamida	682,4	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,57 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30 - 7,47 (m, 3H), 7,13 - 7,22 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,86 Hz, 1H), 6,36 (td, J = 5,67, 15,86 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 4,72 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 5,29 Hz, 2H), 3,39 - 3,53 (m, 3H), 3,17 (d, J =

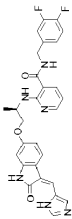
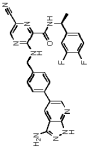
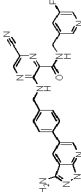
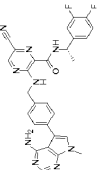
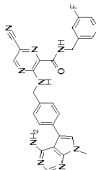
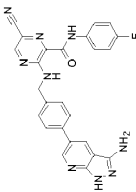
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
15.18		N-(3,4-Difluorobencil)-2-((E)-3-{3-[1-[3,5-dimetil-4-(mororpholine-4-carbonil)-1H-pirol-2-il]-meth-(Z)-iliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-alilamino)nicotinamida	653,4	=4,15 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 10,58 Hz, 6H), 1,51 (br, s., 1H), 1,06 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 6,99 Hz, 6H) 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,53 (br, s., 1H), 10,86 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 4,91 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,42 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 - 7,46 (m, 2H), 7,17 (br, s., 1H), 7,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,47 - 6,69 (m, 2H), 6,36 (td, J = 4,91, 15,11 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,22 (br, s., 2H), 3,38 - 3,78 (m, 7H), 2,28 (d, J = 11,71 Hz, 6H)
15.19		N-(3,4-difluorobencil)-2-((E)-3-(Z)-3-((4-(2-metoxietilcarbamoi)-3,5-dimetil-1H-pirol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)alilamino)nicotinamida	641,4	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,57 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,10 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,54 - 7,67 (m, 2H), 7,31 - 7,46 (m, 2H), 7,17 (ddd, J = 2,27, 4,06, 6,14 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 1,13, 7,93 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,86 Hz, 1H), 6,36 (td, J = 5,67, 15,86 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,29 Hz, 2H), 3,42 - 3,47 (m, 2H), 3,35 - 3,42 (m, 2H), 3,22 - 3,30 (m, 3H), 2,41 (d, J = 11,33 Hz, 6H)
15.20		3-((E)-3-(Z)-3-((1H-imidazol-5-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)alilamino)-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	510,2	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,66 (br, s., 1H), 10,99 (br, s., 1H), 9,11 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,81 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,00 (br, s., 1H), 7,85 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,79 (br, s., 1H), 7,63 (br, s., 2H), 7,60 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 2H), 7,14 (t, J = 2,50, 9,06 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,57 (d, J = 15,86 Hz, 1H), 6,37 (td, J = 5,85, 15,86 Hz, 1H), 5,13 (quin, J = 7,27 Hz, 1H), 4,13 - 4,31 (m, J = 5,70, 5,70 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 6,80 Hz, 3H),
15.21		2-((E)-3-(Z)-3-((1H-imidazol-5-il)metilen)-2-oxoindolin-6-il)alilamino)-N-(4-fluorobencil)nicotinamida	495,2	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento 13,66 (br, s., 1H), 10,99 (br, s., 1H), 9,08 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,80 (br, s., 0H), 7,79 (br, s., 1H), 7,60 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,62 (br, s., 0H), 7,30 - 7,41 (m, 2H), 7,15 (t, J = 2,64, 9,06 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,86 Hz, 1H), 6,39 (td, J = 5,67, 15,86 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,29 Hz, 2H),

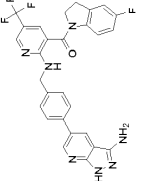
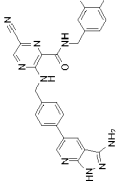
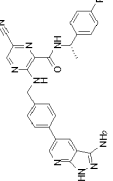
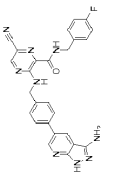
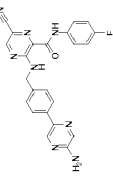
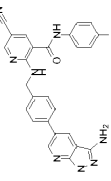
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
15.22		2-((E)-3-(Z)-3-((1H-imidazol-5-yl)methyl)-2-oxoindolin-6-yl)anilino-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	509,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) Desplazamiento 13,66 (br, s, 1H), 11,00 (br, s, 1H), 8,82 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,38 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 8,00 (br, s, 1H), 7,79 (br, s, 1H), 7,60 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,62 (br, s, 0H), 7,36 - 7,48 (m, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,86 Hz, 1H), 6,37 (td, J = 5,71, 15,77 Hz, 1H), 5,13 (quin, J = 7,27 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 5,67 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H),
16.1		(R)-N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-1-feniletilamino)nicotinamida	516,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 4,18 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 5,48 (s, 1H), 6,61 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,23 (t, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (d, 1H),
16.2		N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-1-feniletilamino)nicotinamida	440,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,06 (d, 3H), 4,41 (t, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 8,11 (d, 1H), 8,20 (t, 2H), 9,18 (s, 1H),
16.3		N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(R)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-1-feniletilamino)nicotinamida	530,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,18 Hz, 2H), 7,04 - 7,36 (m, 5H), 6,82 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 227 Hz, 1H), 6,56 - 6,63 (m, J = 2,27, 8,31 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 5,69 (dt, J = 5,62, 7,65 Hz, 1H), 5,23 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,19 - 4,32 (m, 2H), 3,50 (d, J = 5,29 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 6,80 Hz, 3H),
16.4		(R)-N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-1-feniletilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida	584,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,49 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,64 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 9,30 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,07 - 7,50 (m, 9H), 6,69 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 2,27, 8,31 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,49-5,60 (m, 1H), 4,40 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,10 - 4,29 (m, 2H),
16.5		2-(R)-2-(3-amino-4-nitrofenoxi)-1-(4-metoxifenil)etilamino)-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	564,2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 8,74 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,07 - 7,24 (m, 3H), 6,84 - 6,91 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,25 - 6,34 (m, 3H), 6,16 (br, s, 2H), 5,56 - 5,65 (m, 1H), 5,17 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,22-4,39 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,54 (d, 3H),

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
16.6		2-((R)-2-(3,4-diaminofenoxi)-1-(4-metoxifenil)etilamino)-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)nicotinamida	534,3	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 8,73 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,89,4,91 Hz, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,09 - 7,27 (m, 3H), 6,79 - 6,89 (m, 2H), 6,58 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 6,25-6,33 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 2,83, 8,50 Hz, 1H), 5,48-5,56 (m, 1H), 5,21 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,12-4,17 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,38-3,68 (m, 2H), 3,12 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H),
16.7		2-((R)-2-(3-amino-4-nitrofenoxi)-1-(3-clorofenil)etilamino)-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	568,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,82 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,44 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,06 - 7,38 (m, 6H), 6,58 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 2,64, 9,44 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,18 (br, s, 1H), 6,13 (br, s, 2H), 5,70 (dt, J = 5,48, 7,55 Hz, 1H), 5,23 (quin, J = 6,89 Hz, 1H), 4,23 - 4,39 (m, 2H), 1,51 - 1,62 (m, 3H),
16.8		N-((S)-1-(3-(4-difluorofenil)etil)-2-(((R)-1-(4-metoxifenil)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo x)etil)amino)nicotinamida	560,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (d, 2H), 8,85 (dd, J = 7,74, 16,05 Hz, 2H), 8,15 (dd, J = 1,51, 4,91 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,33 - 7,51 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,69 Hz, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,69 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 2,45, 8,50 Hz, 1H), 5,40 - 5,54 (m, 1H), 5,14 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,10 - 4,26 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,45 (d, 3H),
16.9		2-((R)-1-(3-clorofenil)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo x)etilamino)-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	564,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,34 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,81 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,03 - 7,26 (m, 5H), 6,78 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 6,47 - 6,57 (m, 2H), 6,35 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 5,56 - 5,67 (m, 1H), 5,22 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
16.10		5-ciano-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-2-((R)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo x)-1-feniletilamino)nicotinamida	537,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,49 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,47 (br, s, 1H), 7,92 (br, s, 1H), 7,81 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,28-7,47 (m, 7H), 7,01 - 7,12 (m, 2H), 6,89 (J = 8,31 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,45, 8,50 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 5,72 (dt, J = 5,62, 7,65 Hz, 1H), 5,24 (quin, J = 6,89 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,60 (d, J = 7,18 Hz, 3H),

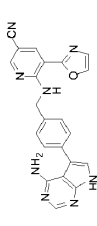
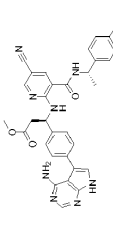
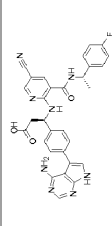
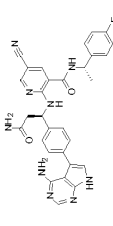
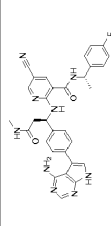
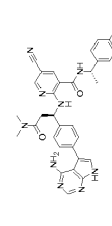
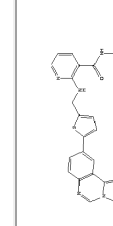
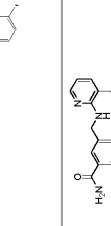
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
16.11		(R)-6-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-3-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-1-feniletilamino)pirazin-2-carboxamida	542,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,16 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 9,62 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,15 - 7,51 (m, 8H), 6,73 - 6,80 (m, 1H), 6,56 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 227, 8,31 Hz, 1H), 5,48 - 5,63 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,42 Hz, 2H), 4,25 - 4,40 (m, 2H),
16.12		(R)-6-ciano-N-(4-fluorobencil)-3-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-1-feniletilamino)pirazin-2-carboxamida	524,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,19 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 9,61 (t, J = 6,23 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,23 - 7,43 (m, 5H), 7,14 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 6,70 - 6,82 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,50 (dd, J = 2,08, 8,50 Hz, 1H), 5,48-5,63 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,42 Hz, 2H), 4,25 - 4,40 (m, 2H),
16.13		N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-((R)-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzof[d]imidazol-5-ilo)-1-feniletilamino)nicotinamida		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,91 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 2,64, 7,55, 11,71 Hz, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,11 - 7,29 (m, 4H), 6,86 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,52 (dd, J = 2,40, 7,30 Hz, 1H), 5,42 - 5,54 (m, 1H), 5,09 (quin, J = 7,27 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 5,15, 9,96 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,18 Hz, 3H),
17.1		N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(1-oxoisindolin-4-il)fenilamino)-nicotinamida	471,5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,48 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,41 (t, 3H), 7,59 (d, 3H), 7,68 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,37 (t, 1H), 10,95 (s, 1H)
17.2		N-(3,4-difluorobencil)-2-([4-metil-3-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isindol-5-il)fenilamino]piridin-3-carboxamida	485,5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,16 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,45 (d, 2H), 8,16 (m, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,33 (t, 1H),
17.3		N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)fenilamino)nicotinamida	473,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,57 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,31 (d, J=4Hz, 1H), 8,17 (d, J=8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, J=8Hz, 1H), 7,81 (d, J=8Hz, 1H), 7,52 (d, J=8Hz, 1H), 7,46 (d, J=4Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,18 (bs, 1H), 6,87 (dd, J=8Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8Hz, 1H), 4,46 (s, 2H)
18.1		2-((4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)piridin-2-ilmetil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	471,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,48 (d, 2H), 4,95 (d, 2H), 6,73 (1H), 7,24 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 8,13 (m, 3H), 8,41 (t, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 13,0 (s, 1H)

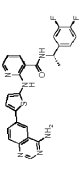
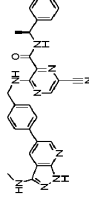
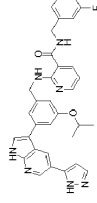
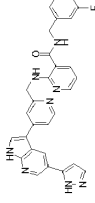
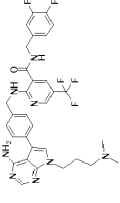
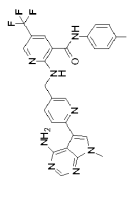
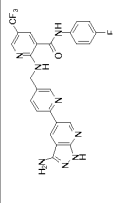
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
19.1		(S)-2-(2-(1H-indol-6-iloxi)etilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	437,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,84 (br, s, 1H), 8,79 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,88, 7,66 Hz, 1H), 7,29 - 7,49 (m, 3H), 7,22 (ddd, J = 2,38, 4,33, 6,34 Hz, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 6,93 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 6,57-6,67 (m, 2H), 6,31 (t, J = 2,13 Hz, 1H), 5,12 (quin, J = 7,15 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 5,77 Hz, 2H), 3,63 - 3,85 (m, 2H), 1,44 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
19.2		(S,Z)-2-(2-(3-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoindolin-6-iloxi)etilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	531,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,47 (br, s, 1H), 8,22 (dd, J = 1,76, 4,77 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,76, 7,78 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,27 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (br, s, 1H), 6,66 (td, J = 3,14, 4,58 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,08 - 4,20 (m, 2H), 3,76 (br, s, 2H), 1,44 (d, J = 7,28 Hz, 3H).
20.1		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-5-bromo-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-sulfonamida	618,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (d, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,83 (br, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 7,03-7,00 (br, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,12 (d, 2H).
20.2		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiofen-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)piridin-3-sulfonamida	538,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,38 (br, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27-7,13 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,73-6,69 (m, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,07 (d, 2H).
21		2-(2-(9H-pirido[2,3-b]indol-7-iloxi)etilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	474,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,76 (s, 1H), 9,17 (t, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,88-6,84 (dd, 1H), 6,72-6,66 (dd, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H).
22		(Z)-2-(2-(3-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoindolin-6-iloxi)etilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	516,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,19 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,69-6,54 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,42 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,80-3,78 (m, 2H).
23		(Z)-2-(2-(3-((1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoindolin-6-iloxi)etilamino)-N-(4-fluorobencil)nicotinamida	499,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13,57 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,06 (t, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,13 (t, 2H), 6,63-6,50 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,41 (d, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H).

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
24		(R,Z)-2-(1-(3-((1H-imidazol-5-yl)methyl)-2-oxoindolin-6-iloxy)propan-2-ylamino)-N-(3,4-difluorobenzil)nicotinamida	531,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.77, 1.51 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 7.23 - 7.42 (m, 3H), 7.15 (br, s, 1H), 6.74 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 6.62 - 6.69 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 8.66, 2.38 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.27 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 9.41, 4.39 Hz, 1H), 3.88-4.02 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.53 Hz, 4H).
25		(S)-3-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	525,9	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 10.55 (br, s, 1H), 9.62 (t, J = 5.67 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 6.94 - 7.16 (m, 3H), 5.04 (quin, J = 7.18 Hz, 1H), 4.55 - 4.82 (m, 2H), 4.23 (br, s, 2H), 1.52 (d, J = 7.18 Hz, 3H).
26		3-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-6-ciano-N-(5-fluoropiridin-3-yl)metil)pirazin-2-carboxamida	494,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.00 (s, 1H), 9.79 (t, J = 5.85 Hz, 1H), 9.63 (t, J = 6.04 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.42 - 8.54 (m, 2H), 8.38 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 2.17, 10.01 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.93 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.76 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 6.04 Hz, 2H).
27		(S)-3-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-yl)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	539,9	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 9.68 (t, J = 5.67 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 - 8.38 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 7.37 - 7.63 (m, 5H), 7.01 - 7.25 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.03 - 5.26 (m, 2H), 4.68 - 4.88 (m, 2H), 3.74 - 3.91 (m, 3H), 1.61 (d, J = 7.18 Hz, 3H).
28		3-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-yl)benzilamino)-6-ciano-N-(5-fluoropiridin-3-yl)metil)pirazin-2-carboxamida	508,9	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 9.67 (t, J = 5.29 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 - 8.49 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (t, J = 6.61 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 6.80, 12.09 Hz, 1H), 7.34 - 7.54 (m, 6H), 6.94 (s, 1H), 5.07 (br, s, 2H), 4.82 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).
29		3-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-6-ciano-N-(4-fluorofenil)pirazin-2-carboxamida	479,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.00 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.68 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.02, 8.78 Hz, 2H), 7.57 - 7.72 (m, J = 8.28 Hz, 2H), 7.40 - 7.54 (m, J = 8.03 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.78 Hz, 2H), 5.61 (br, s, 2H), 4.79 (d, J = 5.77 Hz, 2H).

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
30		(2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)(5-fluoroindolin-1-il)metanona	547,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,99 (br, s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 7,52 - 7,64 (m, J = 7,53 Hz, 2H), 7,31 - 7,47 (m, J = 7,03 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,53 Hz, 1H), 5,60 (br, s, 2H), 4,66 (d, J = 5,02 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 7,53 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 7,65 Hz, 2H).
31		3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-6-ciano-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida	511,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,00 (s, 1H), 9,81 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,58 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,55 - 7,68 (m, J = 8,28 Hz, 2H), 7,42 - 7,48 (m, J = 8,03 Hz, 2H), 7,29 - 7,42 (m, 2H), 7,12 - 7,23 (m, 1H), 5,61 (br, s, 2H), 4,75 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 6,27 Hz, 2H).
32		(S)-3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-6-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	507,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,00 (s, 1H), 9,78 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,30 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,33 - 7,51 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,61 (br, s, 2H), 5,13 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,63 - 4,82 (m, 2H), 1,51 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
33		3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-6-ciano-N-(4-fluorobencil)pirazin-2-carboxamida	493,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,00 (s, 1H), 9,84 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,57 (t, J = 6,27 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,57 - 7,70 (m, J = 8,28 Hz, 2H), 7,41 - 7,49 (m, J = 8,28 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 5,65, 8,41 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,61 (br, s, 2H), 4,75 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,27 Hz, 2H).
34		3-(4-(5-aminopirazin-2-il)bencilamino)-6-ciano-N-(4-fluorofenil)pirazin-2-carboxamida	440,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,72 (s, 1H), 9,65 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,76 - 7,84 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 6,52 (s, 2H), 4,76 (d, J = 5,77 Hz, 2H).
35		2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-5-ciano-N-(4-fluorofenil)nicotinamida	478,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,12 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 2,08, 5,10 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,73 - 7,88 (m, 2H), 7,62 - 7,73 (m, J = 8,31 Hz, 2H), 7,44 - 7,58 (m, J = 8,31 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 9,06 Hz, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,83 (d, J = 5,67 Hz, 2H).

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
36		5-(4-((5-ciano-3-(1-(3,4-difluorofenil)etil)carbamoil)pirazin-2-ilamino)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilcarbamatato de (S)-etilo	597,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,20 (br, s, 1H), 10,12 (br, s, 1H), 9,76 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,37 (td, J = 8,50, 10,58 Hz, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 1H), 5,12 (quin, J = 7,27 Hz, 1H), 4,65 - 4,82 (m, 2H), 4,16 (q, J = 7,18 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 7,18 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 6,99 Hz, 3H),
37		(S)-3-(4-(3-benzamido-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	629,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,43 (br, s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,76 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,02 - 8,16 (m, 2H), 7,42 - 7,74 (m, 8H), 7,36 (td, J = 8,45, 10,67 Hz, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 5,12 (quin, J = 7,27 Hz, 1H), 4,65 - 4,83 (m, 2H), 1,51 (d, J = 7,18 Hz, 3H),
38		2-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-benzilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	522,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,99 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,93 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 2,27, 4,91 Hz, 2H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,42 - 7,66 (m, 4H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,77 (d, J = 5,67 Hz, 2H)
39		3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzilamino)-N-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida	522,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,00 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,44 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,75 - 7,86 (m, 2H), 7,60 - 7,69 (m, J = 8,31 Hz, 2H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 5,61 (br, s, 2H), 4,80 (d, J = 5,67 Hz, 2H),
40		5-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzilamino)-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	510,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,42 (br, s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,04 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,26 - 7,53 (m, 4H), 7,20 (br, s, 1H), 6,70 (d, J = 5,67 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,72 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 2,00 (s, 2H)
41		2-[4-(4-Amino-7H-pirrololo[2,3-d] pirimidin-5-il)-benzilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	507,0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,78 (br, s, 1H), 9,36 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,42-8,67 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,31 - 7,59 (m, 6H), 7,00-7,30 (m, 3H), 5,77-6,18 (m, 1H), 5,10 (t, J = 7,18 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
42		3-((R)-1-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)etilamino)-6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	540,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,03 (s, 1H), 9,81 (d, 1H), 9,41 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,27 (br, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,33-5,25 (m, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 6H),

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
43		6-(4-(4-amino-7H-pirrol-2,3-d-yl)pirimidin-5-yl)benzilamino-5-(oxazol-2-yl)nicotinonitrilo	409,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃) δ: 9,67 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,96 (d, 2H),
44		(R)-3-(4-(4-amino-7H-pirrol-2,3-d-yl)pirimidin-5-yl)fenil)-3-(5-ciano-3-(S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoato de metilo	579,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,82 (s, 1H), 9,66 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,56 (dd, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,45-7,44 (m, 6H), 7,25-7,17 (m, 3H), 5,99 (br, 2H), 5,78-5,72 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 2H), 1,46 (d, 3H),
45		Ácido (R)-3-(4-(4-amino-7H-pirrol-2,3-d-yl)pirimidin-5-yl)fenil)-3-(5-ciano-3-(S)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)piridin-2-ilamino)propanoico	565,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,78 (s, 1H), 12,32 (br, 1H), 9,67 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,56 (dd, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 9H), 7,17 (t, 2H), 5,77-5,75 (m, 1H), 5,14-5,12 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 2H), 1,47 (d, 3H),
46		2-((R)-3-amino-1-(4-(4-amino-7H-pirrol-2,3-d-yl)pirimidin-5-yl)fenil)-3-oxopropilamino)-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	564,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,87 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32-8,23 (m, 2H), 7,58-7,40 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,83 (t, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 1,56 (d, 3H),
47		2-((R)-1-(4-(4-amino-7H-pirrol-2,3-d-yl)pirimidin-5-yl)fenil)-3-(metilamino)-3-oxopropilamino)-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	578,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,34 (d, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,03 (t, 2H), 5,79-5,75 (m, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,52 (d, 3H),
48		2-((R)-1-(4-(4-amino-7H-pirrol-2,3-d-yl)pirimidin-5-yl)fenil)-3-(dimetilamino)-3-oxopropilamino)-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	592,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,81 (s, 1H), 9,66 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 6H), 7,23-7,14 (m, 3H), 5,99 (br, 2H), 5,78-5,73 (m, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,46 (d, 3H),
49		(S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-((5-(3-metilimidazol-1,2-cquinazolin-9-yl)tiofen-2-ilmetil)amino)nicotinamida	555,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 7,82 - 7,95 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,05 - 7,23 (m, 3H), 7,01 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 4,91, 7,18 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 5,21 (quin, J = 6,80 Hz, 1H), 4,79 - 5,01 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,42 Hz, 3H),
50		2-(3-carbamoil-4-(1H-imidazol-1-il)benzilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	463,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,13-8,09 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,31-7,04 (m, 5H), 6,66-6,58 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,49 (s, 2H),

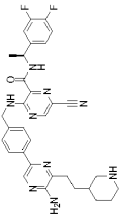
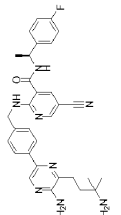
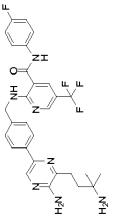
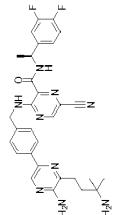
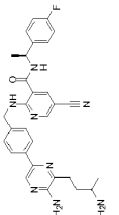
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
51		(S)-2-(5-(4-aminoquinazolin-6-yl)iofen-2-ilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	503,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,49 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,19 (q, 1H), 1,52 (d, 3H)
52		(S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-(4-(3-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)pirazin-2 carboxamida	540,6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,05 (br, s, 1 H)9,76 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,34 (d, J=8,28 Hz, 1 H)8,75 (s, 1 H)8,64 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,33 (d, J=226 Hz, 1 H)7,61 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,48 - 7,56 (m, 1 H)7,33 - 7,46 (m, 3 H)7,27 (br, s, 1 H)6,23 (d, J=5,02 Hz, 1 H)4,99 - 5,22 (m, 1 H)4,73 (t, J=5,65 Hz, 2 H)2,87 (d, J=5,02 Hz, 3 H)1,52 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -139,01 --138,68 (m, 1 F)-141,62 - -141,28 (m, 1 F),
53		2-(3-(5-(1H-pirazolo-5-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-3-il)-5-isopropoxibencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	594,0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ / CD ₃ OD) δ: 8,62 (br, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,62 (br, 1H), 6,59-6,56 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 1,38 (d, 6H),
54		2-(((4-(5-(1H-pirazolo-5-il)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	537,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,66-6,62 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,44 (s, 2H),
55		2-(4-(4-amino-7-(3-(dimetilamino)propil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	638,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (td, J = 5,52, 22,09 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,29 - 7,46 (m, 7H), 7,20 (br, s, 1H), 4,75 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 7,03 Hz, 2H), 2,35 (br, s, 2H), 2,23 (br, s, 6H), 1,95 (quin, J = 6,96 Hz, 2H)
56		2-(((6-(4-amino-7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-3-il)metil)amino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	536,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,61 (br, s, 1 H)10,53 (s, 1 H)8,96 (t, J=5,90 Hz, 1 H)8,49 - 8,78 (m, 3 H)8,37 (d, J=15,81 Hz, 3 H)7,83 - 8,05 (m, 2 H)7,61 - 7,78 (m, 2 H)7,22 (t, J=8,91 Hz, 2 H)4,76 (d, J=5,77 Hz, 2 H)3,83 (s, 3 H), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -63,71 (s, 3F)-78,50 (TFA, s, 3F)-122,84 (s, 1F),
57		2-(((6-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)metil)amino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	522,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,89 (br, s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J=2,01 Hz, 1H), 7,85 - 8,00 (m, 2H), 7,64-7,76 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 5,27 Hz, 2H)

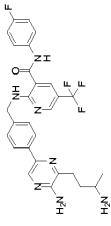
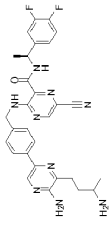
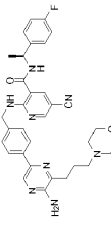
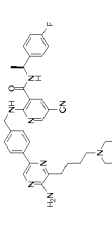
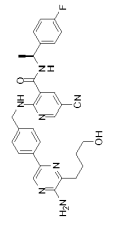
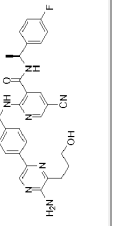
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
58		(S)-3-(((6-((3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)pyridin-3-yl)methyl)amino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	526,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,04 (d, J = 2,01 Hz, 2H 8,84 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,07 - 8,17 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 2H), 5,18 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 1,51 - 1,64 (m, 2H)
59		2-(4-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)bencilamino)-N-(5-fluoropiridin-2-yl)-5-(trifluorometil)nicotinamida	522,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1126 (s, 1 H)8,90 (t, J=5,90 Hz, 1 H)8,68 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,34 - 8,58 (m, 4 H)8,12 (dd, J=9,16, 4,14 Hz, 1 H)7,81 (td, J=8,72, 3,14 Hz, 1 H)7,63 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,47 (d, J=8,03 Hz, 2 H)4,77 (d, J=5,77 Hz, 2 H)
60		(S)-3-((4-(3-amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)ciclohexil)metilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	531,6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,59 - 12,25 (m, 1 H)9,39 - 9,57 (m, 1 H)9,31 (dd, J=8,28, 3,51 Hz, 1 H)8,73 (s, 1 H)8,29 (dd, J=14,81, 1,51 Hz, 1 H)7,90 - 8,08 (m, 1 H)7,45 - 7,57 (m, 1 H)7,32 - 7,44 (m, 1 H)7,27 (br, s, 1 H)5,03 - 5,21 (m, 1 H)3,61 (dd, J=16,56, 7,53 Hz, 2 H)2,64-2,79 (m, 1 H)2,05 (br, s, 1 H)1,57 - 1,93 (m, 8 H)1,36 - 1,55 (m, 5 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -139,01 -138,71 (m, 1 F)-141,60 - 141,30 (m, 1 F),
61		(S)-2-(((1-(5-aminopirazin-2-yl)piperidin-4-yl)metil)amino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	475,2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,31 - 1,49 (m, 2 H)1,60 (d, J=6,78 Hz, 3 H)1,86 (d, J=12,30 Hz, 3 H)2,73 (t, J=12,05 Hz, 2 H)3,33 - 3,56 (m, 2 H)3,98 - 4,07 (m, 4 H)5,12 - 5,27 (m, 1 H)6,61 (d, J=7,53 Hz, 1 H)7,04 (t, J=8,78 Hz, 1 H)7,35 (dd, J=7,91, 5,65 Hz, 2 H)7,67 (d, J=7,53 Hz, 2 H)7,62-7,73 (m, 1 H)7,89 (d, J=1,51 Hz, 1 H)8,43 (s, 1 H)8,88 - 9,09 (m, 1 H)9,00 (t, J=1,00 Hz, 1 H)9,25 - 9,26 (m, 1 H);
62		(S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-(4-(3-(dimetilamino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)bencilamino)pirazin-2-carboxamida	554,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,45 (s, 1 H)9,75 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,33 (d, J=8,28 Hz, 1 H)8,75 (s, 1 H)8,66 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,40 (d, J=1,76 Hz, 1 H)7,69 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,52 (ddd, J=11,92, 7,91, 2,01 Hz, 1 H)7,43 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,33 - 7,40 (m, 1 H)7,26 (br, s, 1 H)5,12 (quin, J=7,22 Hz, 1 H)4,62 - 4,84 (m, 2 H)3,05 (s, 6 H)1,52 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -138,99 -138,73 (m, 1 F)-141,59 -141,31 (m, 1 F),
63		5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirazin-2-ilmetil]-amino]-nicotinamida	493,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,84 (br, s, 1H), 9,61 (t, J = 5,40 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,24 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 5,65, 8,41 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,13 (quin, J = 6,96 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 5,27 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 7,03 Hz, 3H)

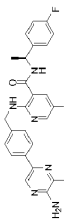
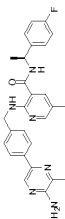
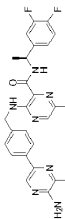
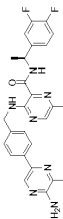
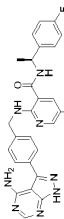
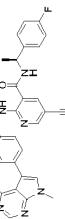
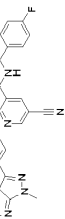
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
64		5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirimidin-2-ilmetil]-amino]-nicotinamida	493,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,83 (s, 1H), 9,76 (t, J = 5,27 Hz, 1H), 9,19 (s, 2H), 9,00 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,15 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 5,27 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
65		5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-ilmetil]-amino]-nicotinamida	492,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,38 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,76, 8,28 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 5,65, 8,41 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,10 (quin, J = 6,96 Hz, 1H), 4,66 - 4,81 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
66		2-[[6-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-ilmetil]-amino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	507,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,87 (br, s, 1H), 8,63 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,88, 8,16 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,09 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,65 - 4,79 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
67		5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-tiazol-5-ilmetil]-amino]-nicotinamida	498,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,88 (br, s, 1H), 9,35 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,08 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
68		2-[(6'-Amino-[2,3']bipiridinyl-5-ilmetil)-amino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	467,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,29 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,43-8,57 (m, 4H), 8,41 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,01 (br, s, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,71 - 7,77 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 5,65, 8,41 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,02 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
69		5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[[2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirimidin-5-ilmetil]-amino]-nicotinamida	493,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,84 (br, s, 1H), 9,46 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 9,38 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,59 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 5,65, 8,41 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,10 (quin, J = 6,90 Hz, 1H), 4,64 - 4,79 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H),

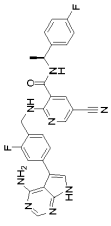
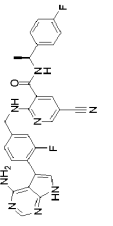
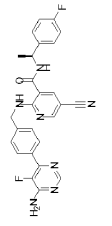
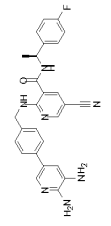
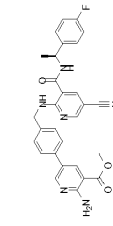
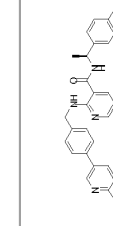
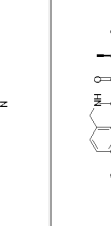
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
70		2-{4-[5-Amino-6-(3-amino-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	525,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 7,68 (br, s, 2H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,53 Hz, 2H), 5,08 (quin, J = 6,78 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 2,86 - 2,99 (m, 2H), 2,72 (t, J = 7,03 Hz, 2H), 2,01 (quin, J = 7,22 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,78 Hz, 3H),
71		2-{4-[5-Amino-6-(4-amino-butyl)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	539,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,63 (br, s, 2H), 7,42 (dd, J = 5,65, 8,41 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,09 (quin, J = 6,96 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 2,78 - 2,89 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,28 Hz, 2H), 1,72 - 1,84 (m, 2H), 1,57 - 1,69 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
72		2-{4-[5-Amino-6-(3-amino-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-trifluorometil-nicotinamida	571,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,39 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,28 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,75 (br, s, 3H), 7,32-7,44 (m, 4H), 7,11 - 7,22 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 2,84 - 3,01 (m, 2H), 2,74 (t, J = 7,15 Hz, 2H), 1,97 - 2,06 (m, 2H)
73		2-{4-[5-Amino-6-(3-amino-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	539,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,91 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,77 (br, s, 3H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 2,88 - 3,01 (m, 2H), 2,74 (t, J = 7,15 Hz, 2H), 2,03 (quin, J = 7,40 Hz, 2H)
74		2-{(6-[5-Amino-6-(3-amino-propil)-pirazin-2-il]-pindin-3-ilmetil]-amino)-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	526	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,36 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,72 (br, s, 2H), 7,42 (dd, J = 5,65, 8,66 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 6,66 (br, s, 1H), 5,09 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 2,86 - 3,00 (m, 2H), 2,74 (t, J = 7,15 Hz, 2H), 2,03 (quin, J = 7,34 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
75		2-{4-[5-Amino-6-(S)-2-pirolidin-2-il-etil]-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	579,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,82 - 8,99 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (br, s, 1H), 8,33 - 8,42 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 5,02, 9,04 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,55 (td, J = 7,03, 14,06 Hz, 1H), 3,10 - 3,27 (m, 2H), 2,65

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				- 2.83 (m, 2H), 1.79 - 2.26 (m, 5H), 1.62 (qd, J = 8.63, 12.77 Hz, 1H)
76		2-((4-((5-Amino-6-(2-pirolidin-3-il-etil)-pirazin-2-il)-bencilamino)-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	579,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.90 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 5.02, 9.04 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.78 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 3.17 - 3.39 (m, 2H), 3.01 - 3.16 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.70 (t, J = 7.40 Hz, 2H), 2.45 (br, s, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 1H), 2.02 - 2.15 (m, 1H), 1.77 - 1.95 (m, 2H), 1.48 - 1.64 (m, 1H)
77		2-((4-((5-Amino-6-(2-piperidin-3-il-etil)-pirazin-2-il)-bencilamino)-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	594	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.91 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 5.02, 9.04 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.91 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 2.53 - 2.83 (m, 4H), 1.92 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 1.62 - 1.85 (m, 4H), 1.46 - 1.62 (m, 1H), 1.11 - 1.27 (m, 1H)
78		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-((4-((5-Amino-6-((S)-2-pirolidin-2-il-etil)-pirazin-2-il)-bencilamino)-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	584	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (t, J = 5.90 Hz, 1H), 9.35 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.89 (br, s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 - 8.48 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.51 (ddd, J = 1.88, 7.97, 11.98 Hz, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 7.19 - 7.30 (m, 1H), 5.11 (quin, J = 7.28 Hz, 1H), 4.60 - 4.82 (m, 2H), 3.48 - 3.63 (m, 1H), 3.11 - 3.31 (m, 2H), 2.68 - 2.84 (m, 2H), 1.79 - 2.25 (m, 5H), 1.54 - 1.70 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.03 Hz, 3H)
79		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-((4-((5-Amino-6-(2-pirolidin-3-il-etil)-pirazin-2-il)-bencilamino)-6-ciano-pirazin-2-carboxílico (Diastereómero 1, Estimado 20:3 mezcla de diastereómeros	584	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (t, J = 5.90 Hz, 1H), 9.26 - 9.40 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 - 8.71 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.51 (ddd, J = 1.88, 7.97, 11.98 Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 5.04-5.19 (m, 1H), 4.60-4.77 (m, 2H), 3.17 - 3.37 (m, 2H), 3.01 - 3.16 (m, 1H), 2.74 - 2.83 (m, 1H), 2.70 (t, J = 7.40 Hz, 2H), 2.17 - 2.31 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 1.74 - 1.94 (m, 2H), 1.53 - 1.63 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.03 Hz, 3H)
80		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-((4-((5-Amino-6-(2-pirolidin-3-il-etil)-pirazin-2-il)-bencilamino)-6-ciano-pirazin-2-carboxílico (Diastereómero 2, Estimado 4:1 mezcla de diastereómeros (20% diastereómero 1)	584	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35 - 9.41 (m, 1H), 9.28 - 9.34 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.46 - 7.56 (m, 1H), 7.33 - 7.46 (m, 3H), 7.20 - 7.30 (m, 1H), 5.08 - 5.20 (m, 1H), 4.71 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 3.19 - 3.39 (m, 2H), 3.05 - 3.17 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.74 (m, 2H), 2.17 - 2.36 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.78 -

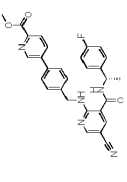
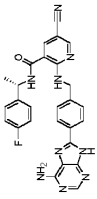
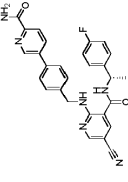
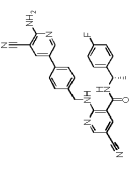
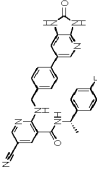
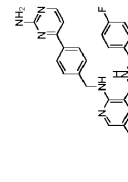
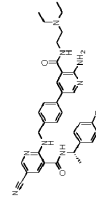
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				1,93 (m, 2H), 1,48 - 1,64 (m, 4H)
81		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(2-piperidin-3-il-etil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	598	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,35 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, J = 9,79 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 - 8,33 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 1,76, 7,97, 11,86 Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,26 (br, s, 1H), 5,12 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,63 - 4,78 (m, 2H), 3,29 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 12,05 Hz, 1H), 2,74 - 2,83 (m, 1H), 2,71 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 2,61 (q, J = 10,71 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 12,80 Hz, 1H), 1,62 - 1,84 (m, 4H), 1,55 - 1,62 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,08 - 1,27 (m, 1H)
82		2-{4-[5-Amino-6-(3-amino-3-metilbutil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	553	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 - 7,99 (m, 5H), 7,42 (dd, J = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,09 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 2,65 - 2,75 (m, 2H), 2,02 - 2,11 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H)
83		2-{4-[5-Amino-6-(3-amino-3-metilbutil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	567,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,90 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 - 7,97 (m, 5H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 4,73 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 2,67 - 2,75 (m, 2H), 2,03 - 2,13 (m, 2H), 1,31 (s, 6H)
84		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(3-amino-3-metilbutil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	572	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,35 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 - 7,92 (m, 5H), 7,51 (ddd, J = 2,01, 8,03, 11,80 Hz, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 7,21 - 7,29 (m, 1H), 5,11 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,62 - 4,78 (m, 2H), 2,64 - 2,76 (m, 2H), 1,99 - 2,11 (m, 2H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H)
85		2-{4-[5-Amino-6-(3-amino-butil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	539	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,76 (br, s, 3H), 7,42 (dd, J = 5,77, 8,28 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,09 (quin, J = 6,96 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,25 - 3,40 (m, 1H), 2,63 - 2,83 (m, 2H), 2,05 - 2,18 (m, 1H), 1,80 - 1,93 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,53 Hz, 3H)

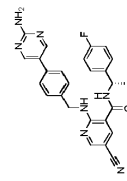
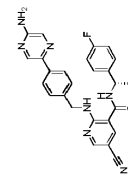
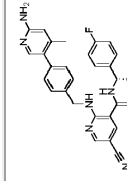
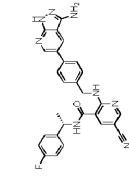
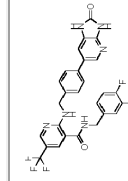
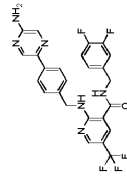
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
86		2-{4-[5-Amino-6-(3-amino-butyl)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	553,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,90 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,73 (br, s, 2H), 7,65 - 7,71 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,26 - 3,39 (m, 1H), 2,62-2,83 (m, 2H), 2,05 - 2,18 (m, 1H), 1,79 - 1,93 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,53 Hz, 3H)
87		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(3-amino-butyl)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	558	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,35 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,77 (br, s, 3H), 7,51 (ddd, J = 1,76, 7,91, 11,92 Hz, 1H), 7,31-7,44 (m, 3H), 7,19-7,29 (m, 1H), 5,11 (quin, J = 7,22 Hz, 1H), 4,63-4,77 (m, 2H), 3,24-3,39 (m, 1H), 2,63 - 2,83 (m, 2H), 2,02-2,18 (m, 1H), 1,79 - 1,94 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,53 Hz, 3H)
88		2-{4-[5-Amino-6-(3-morfolin-4-il-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	595,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,85 (m, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 2H), 7,37 - 7,45 (m, 4H), 7,03 - 7,12 (m, 2H), 5,15 - 5,23 (m, 1H), 4,77 (br, s, 2H), 4,01 - 4,10 (m, 2H), 3,63 - 3,77 (m, 2H), 3,52 - 3,60 (m, 2H), 3,47 - 3,53 (m, 1H), 3,14 - 3,24 (m, 2H), 2,83 - 2,90 (m, 2H), 2,33 - 2,43 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
89		2-{4-[5-Amino-6-(4-morfolin-4-il-butyl)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	609,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,83 - 8,87 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,25 - 8,29 (m, 2H), 7,87 - 7,91 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 4H), 7,06 - 7,13 (m, 2H), 5,16 - 5,25 (m, 1H), 4,79 (br, s, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 2H), 3,66 - 3,76 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 3,09 - 3,19 (m, 2H), 2,86 - 2,93 (m, 2H), 1,97 - 2,08 (m, 2H), 1,86- 1,97 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
90		2-{4-[5-Amino-6-(4-hidroxi-butyl)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	540,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,80 - 8,85 (m, 1H), 8,47 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,19 (br, s, 1H), 7,86 - 7,91 (m, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 4H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 5,14 - 5,23 (m, 1H), 4,77 (br, s, 2H), 3,66 - 3,69 (m, 2H), 2,82 - 2,88 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,76 (m, 2H), 1,58 - 1,58 (m, 0H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
91		2-{4-[5-Amino-6-(3-hidroxi-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	526,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,80 - 8,85 (m, 1H), 8,48 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,20 (br, s, 1H), 7,86 - 7,91 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 4H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 5,15 - 5,22 (m, 1H), 4,77 (br, s, 2H), 3,72 - 3,77 (m, 2H), 2,86 - 2,92 (m, 2H), 2,07 - 2,15 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
92		2-{4-[5-Amino-6-(3-metoxi-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	540,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,80 - 8,85 (m, J = 6,53 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,17 - 8,20 (m, 1H), 7,87 - 7,92 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, J = 6,02 Hz, 4H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 5,15 - 5,22 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,57 (t, J = 6,15 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,90 (t, J = 7,40 Hz, 2H), 2,12 - 2,20 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
93		2-{4-[5-Amino-6-(3-metilamino-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	539,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,79 - 8,86 (m, 1H), 8,47 - 8,48 (m, 1H), 8,29 - 8,30 (m, 1H), 8,25 - 8,27 (m, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 4H), 7,04 - 7,11 (m, 2H), 5,14 - 5,22 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,14 - 3,21 (m, 2H), 2,84 - 2,90 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,22 - 2,34 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
94		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(3-amino-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	544	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,02 - 9,08 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 7,87 - 7,92 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 5,13 - 5,22 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,08 - 3,16 (m, J = 7,53 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,15 Hz, 2H), 2,18 - 2,36 (m, 2H), 1,58 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
95		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(3-hidroxi-propil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	545,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 2,13, 7,97, 11,98 Hz, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 5,08 - 5,17 (m, 1H), 4,64 - 4,76 (m, 2H), 3,53 (t, J = 6,53 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,40 Hz, 2H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 0,7 TFA por molécula,
96		2-[4-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	507,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,41 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,37 (br, s, 1H), 7,58 - 7,69 (m, 2H), 7,37 - 7,54 (m, 4H), 7,07 - 7,23 (m, 2H), 5,10 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
97		(S)-2-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	521,0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,29 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,98 - 7,41 (m, 9H), 5,96 (br, s, 1H), 5,03 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,56 - 4,74 (m, 2H), 3,53 - 3,76 (m, 3H), 1,39 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
98		(S)-2-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	521,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,38 - 8,57 (m, 2H), 8,15 - 8,23 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,30 - 7,45 (m, 4H), 7,01 - 7,18 (m, 2H), 5,04 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,62 - 4,78 (m, 2H), 3,18 - 3,31 (m, 3H), 1,33 - 1,44 (m, 3H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
99		(S)-2-(4-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-florofenil)etil)nicotinamida	524,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,80 (br, s., 1H), 9,27 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,40 - 8,57 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,01 - 7,42 (m, 8H), 6,03 (br, s., 2H), 5,04 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,60 - 4,77 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
100		(S)-2-(4-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorobencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	524,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,78 (br, s., 1H), 9,30 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,27, 30,97 Hz, 2H), 7,99 - 8,06 (m, 1H), 7,23 - 7,43 (m, 3H), 7,03 - 7,21 (m, 5H), 5,81 (br, s., 2H), 5,04 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,60 - 4,73 (m, 2H), 1,40 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
101		(S)-2-(4-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	486,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,38 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,53 Hz, 2H), 7,34 - 7,51 (m, 6H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,10 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 4,77 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
102		(S)-5-ciano-2-(4-(5,6-diaminopiridin-3-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	482,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,28 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 7,23 - 7,39 (m, 5H), 7,08 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,02 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
103		2-amino-5-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)fenil)nicotinato de (S)-metilo	525,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,38, 7,65 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,22 - 7,41 (m, 4H), 7,08 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,03 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
104		(S)-2-(4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	481,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,14 (d, J=16,31 Hz, 2 H)7,52 - 7,73 (m, 3 H)7,31 - 7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,78 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,70 (d, J=5,77 Hz, 2 H)2,24 (s, 3 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)
105		(S)-2-(4-(6-acetamidopiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	509,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,57 (s, 1 H)9,35 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,58 (dd, J=7,53, 2,01 Hz, 2 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,09 - 8,18 (m, 1 H)8,00 - 8,08 (m, 1 H)7,64 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,32 - 7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,78 Hz, 2 H)5,02 - 5,17 (m, 1 H)4,70 (d, J=4,02 Hz, 2 H)2,11 (s, 3 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
106		(S)-2-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	467,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,56 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,16 - 8,30 (m, 2 H)8,01 (br, s, 2 H)7,59 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,32-7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)7,04 (d, J=10,04 Hz, 1 H)5,09 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,70 (d, J=5,77 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)
107		(S)-2-(4-(5-amino-3-metilpirazin-2-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	481,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,36 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,58 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,49 (d, J=2,26 Hz, 1 H)7,75 - 8,04 (m, 3 H)7,35 - 7,47 (m, 4 H)7,28 - 7,34 (m, 2 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)6,88 (d, J=9,04 Hz, 1 H)5,09 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,73 (d, J=5,77 Hz, 2 H)2,37 (s, 3 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)
108		(S)-5-ciano-2-(4-(2-cianopiridin-4-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	477,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,38 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,77 (d, J=5,02 Hz, 1 H)8,56 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,40 (d, J=1,26 Hz, 1 H)8,04 (dd, J=5,27, 1,76 Hz, 1 H)7,85 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,34-7,50 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,74 (d, J=6,02 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)
109		(S)-5-ciano-2-(4-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	499,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,33 (t, J=5,77 Hz, 1 H)8,99 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,47 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,15 (d, J=1,26 Hz, 1 H)7,78 (dd, J=12,67, 1,38 Hz, 1 H)7,57 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,27- 7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,68 (d, J=5,27 Hz, 2 H)2,90 (s, 3 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)
110		(S)-2-(4-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	485,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,33 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,47 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,11 (d, J=1,51 Hz, 1 H)7,90 (dd, J=12,30, 1,51 Hz, 1 H)7,58 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,26- 7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,68 (d, J=5,52 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)
111		(S)-5-ciano-2-(4-(6-cianopiridin-3-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	477,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,37 (t, J=5,90 Hz, 1 H)8,93 - 9,13 (m, 2 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,32 (dd, J=8,03, 2,26 Hz, 1 H)8,11 (d, J=8,28 Hz, 1 H)7,78 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,30- 7,50 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,64 - 4,81 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
112		5-(4-((5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)fenil)picolinato de (S)-metilo	510,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,37 (t, J=5,90 Hz, 1 H)8,94 - 9,07 (m, 2 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,25 (dd, J=8,03, 2,26 Hz, 1 H)8,11 (d, J=8,28 Hz, 1 H)7,76 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,35 - 7,52 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (t, J=7,15 Hz, 1 H)4,74 (d, J=4,77 Hz, 2 H)3,79 - 3,99 (m, 3 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H),
113		(S)-2-(4-(6-amino-9H-purin-8-il)bencilamino)-5 -ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	508,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,39 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,02 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,50 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,38 (br, s., 1 H)8,07 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,32-7,54 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,76 (d, J=5,52 Hz, 2 H)1,47 (d, J=7,03Hz, 3H),
114		(S)-5-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)fenil)picolinamida	495,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,32 (t, J=5,90 Hz, 1 H)8,94 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,60 (d, J=5,02 Hz, 1 H)8,50 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,41 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,20 (d, J=1,25 Hz, 1 H)8,09 (br, s., 1 H)7,81 (dd, J=5,02, 1,76 Hz, 1 H)7,73 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,63 (br, s., 1 H)7,25 - 7,43 (m, 4 H)7,08 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,04 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,68 (dd, J=5,65, 2,64 Hz, 2 H)1,40 (d, J=7,03 Hz, 3 H),
115		(S)-2-(4-(6-amino-5-cianopiridin-3-il)bencilamino)-5 -ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	492,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,32 (t, J=5,77 Hz, 1 H)8,99 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,41 - 8,63 (m, 3H)8,18 (d, J=2,51 Hz, 1 H)7,58 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,28- 7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)7,01 (br, s., 1 H)5,09 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,68 (d, J=4,27 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03Hz, 3H)
116		(S)-5-ciano-N-(4-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)bencilamino)nicotinamida	508,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,37 (s, 1 H)10,92 (s, 1 H)9,35 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,58 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,13 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,58 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,29 - 7,47 (m, 5 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,59 - 4,79 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)
117		(S)-2-(4-(2-aminopirimidin-4-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	468,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,38 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,55 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,49 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,36 (d, J=5,77 Hz, 1 H)8,06 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,36 - 7,49 (m, 4 H)7,28 (d, J=6,02 Hz, 1 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,75 (d, J=5,27 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)
118		(S)-2-amino-5-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(2-(dietilamino)etil)nicotinamida	609,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (t, J=5,65 Hz, 2 H)8,92 - 9,12 (m, 2 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (dd, J=5,65, 2,13 Hz, 2 H)8,38 (d, J=1,76 Hz, 1 H)7,64 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,30 - 7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,03

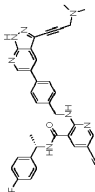
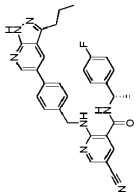
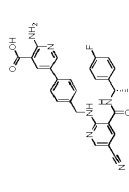
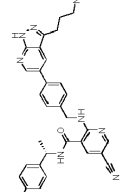
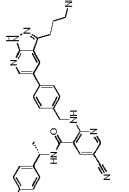
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				Hz, 1 H)4,70 (d, J=5,77 Hz, 2 H)3,62 (q, J=6,11 Hz, 2 H)3,07-3,34 (m, 6 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)1,22 (t, J=728 Hz, 6 H)
119		(S)-2-(4-(2-aminopiridin-5-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	468,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,33 (t, J=5,77 Hz, 1 H)8,99 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,54-8,65 (m, 3 H)8,47 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,57 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,27-7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,68 (d, J=527 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H),
120		(S)-2-(4-(5-aminopirazin-2-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	468,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,33 (t, J=5,90 Hz, 1 H)8,99 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,46 (dd, J=7,78, 1,76 Hz, 2 H)7,97 (d, J=1,51 Hz, 1 H)7,84 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,42 (dd, J=8,53, 5,52 Hz, 2 H)7,33 (d, J=828 Hz, 2 H)7,14 (t, J=8,78 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,57-4,77 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)
121		(S)-2-(4-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	481,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,36 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,58 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,49 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,90 (br, s, 2 H)7,78 (s, 1 H)7,35-7,48 (m, 4 H)7,26-7,35 (m, 2 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)6,87 (s, 1 H)5,09 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,73 (d, J=5,77 Hz, 2 H)2,23 (s, 3 H)1,46
122		(S)-2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	507,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,36 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,66 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,59 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,40 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,53-7,66 (m, 2 H)7,31-7,46 (m, 4 H)7,06-7,20 (m, 2 H)5,10 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,72 (dd, J=5,65, 3,14 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H),
123		N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)bencilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida	555,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,36 (br, s, 1 H)10,92 (s, 1 H)9,21-9,43 (m, 2 H)8,51 (s, 1 H)8,35 (d, J=1,76 Hz, 1 H)8,13 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,58 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,28-7,46 (m, 5 H)7,19 (br, s, 1 H)4,72 (d, J=5,77 Hz, 2 H)4,44 (d, J=5,52 Hz, 2 H),
124		2-(4-(5-aminopirazin-2-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	515,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (t, J=5,65 Hz, 1 H)9,27 (t, J=5,77 Hz, 1 H)8,42-8,55 (m, 2 H)8,34 (d, J=1,76 Hz, 1 H)7,93 (d, J=1,25 Hz, 1 H)7,84 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,29-7,45 (m, 4 H)7,18 (br, s, 1 H)6,51 (s, 2 H)4,70 (d, J=5,77 Hz, 2 H)4,43 (d, J=5,52 Hz, 2 H)

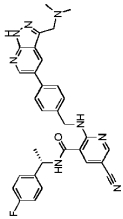
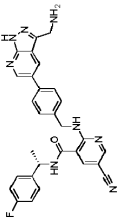
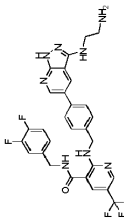
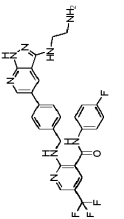
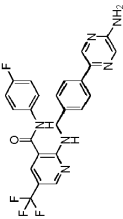
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
125		(S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(2-(1-metil-1H-pirazolo-3-ilamino)pirimidin-5-il)bencilamino)nicotinamida	548,30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,91 (s, 1 H)9,34 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,73 (s, 2 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,47 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,49-7,68 (m, 3 H)7,29-7,46 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,78 Hz, 2 H)6,58 (d, J=2,26 Hz, 1 H)5,10 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,70 (d, J=3,76 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F-NMR(CFCl ₃ , como referencia cero, TFA@-78,50)ppm: -119,85 (s, 1F),
126		(S)-5-ciano-2-(2-fluor-4-(2-oxo-2,3-(S)-5-ciano-2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-N-(1-(4-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	526,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,42 (s, 1 H)10,98 (d, J=1,26 Hz, 1 H)9,33 (t, J=6,02 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,58 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,50 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,18 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,52 (dd, J=11,80, 1,76 Hz, 1 H)7,37-7,46 (m, 4 H)7,29-7,37 (m, 1 H)7,08-7,19 (m, 2 H)5,10 (t, J=7,15 Hz, 1 H)4,74 (dd, J=5,77, 2,51 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F-NMR(CFCl ₃ , como referencia cero TFA@-78,50)ppm: -120,61 (s, 1F); -122,75 (s, 1F),
127		(S)-5-ciano-2-(3-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	526,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,43 (s, 1 H)10,92 (s, 1 H)9,36 (t, J=6,02 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,58 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,00 (s, 1 H)7,37-7,53 (m, 3 H)7,32 (s, 1 H)7,09-7,26 (m, 4 H)5,11 (t, J=7,15 Hz, 1 H)4,72 (d, J=4,52 Hz, 2 H)1,47 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F-NMR(CFCl ₃ , como referencia cero TFA@-78,50)ppm: -120,40 (s, 1F); -122,79 (s, 1F),
128		(S)-2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-fluorobencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	484,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,33 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,02 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,42-8,63 (m, 2 H)8,23-8,36 (m, 2 H)8,10 (br, s, 2 H)7,56 (dd, J=11,55, 1,26 Hz, 1 H)7,29-7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)7,04 (d, J=9,29 Hz, 1 H)5,00-5,18 (m, 1 H)4,74 (d, J=5,77 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F-NMR(CFCl ₃ , como referencia cero TFA@-78,50)ppm: -120,57 (s, 1F); -122,34 (s, 1F),
129		(S)-2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-3-fluorobencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	484,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,36 (t, J=6,02 Hz, 1 H)9,02 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,56 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,93-8,19 (m, 4 H)7,34-7,55 (m, 3 H)7,09-7,31 (m, 4 H)7,04 (d, J=9,29 Hz, 1 H)4,99-5,17 (m, 1 H)4,71 (d, J=6,02 Hz, 2 H)1,47 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F-NMR(CFCl ₃ , como referencia cero TFA@-78,50)ppm: -120,68 (s, 1F); -122,61 (s, 1F),

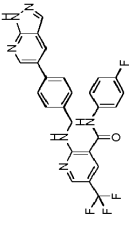
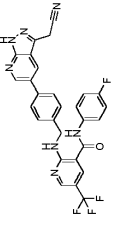
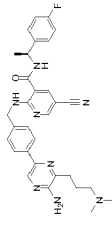
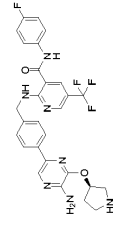
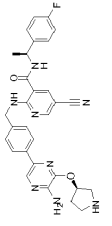
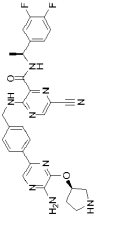
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
130		(S)-2-(4-(5-aminopirazin-2-yl)-2-fluorobencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	485,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,32 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,40 - 8,63 (m, 3 H)7,97 (d, J=1,25 Hz, 1 H)7,59 - 7,77 (m, 2 H)7,42 (dd, J=8,66, 5,65 Hz, 2 H)7,31 (t, J=8,16 Hz, 1 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,54 - 4,83 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F-NMR(CFC ₃) como referencia cero TFA@-78,50) ppm: -119,84 (s, 1F); -122,21 (s, 1F),
131		(S)-2-(4-(5-aminopirazin-2-yl)-3-fluorobencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	486,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (t, J=6,02 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,47 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,28 (d, J=1,76 Hz, 1 H)8,01 (d, J=1,26 Hz, 1 H)7,77 (t, J=8,28 Hz, 1 H)7,42 (dd, J=8,53, 5,77 Hz, 2 H)7,05 - 7,26 (m, 4 H)5,11 (t, J=7,15 Hz, 1 H)4,59 - 4,80 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F-NMR(CFC ₃) como referencia cero TFA@-78,50) ppm: -120,57 (s, 1F); -122,34 (s, 1F),
132		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	53,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,19 - 9,47 (m, 2 H)8,71 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,28 - 8,58 (m, 3 H)7,64 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,31 - 7,51 (m, 4 H)7,12 - 7,24 (m, 1 H)4,75 (d, J=5,77 Hz, 2 H)4,45 (d, J=5,77 Hz, 2 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆ , CFC ₃) como referencia cero TFA@-78,50) δ ppm -62,75 (s, 3 F)-78,50 (s, 3 F)-142,85 - -142,50 (m, 1 F)-145,31 - -144,94 (m, 1 F),
133		(S)-2-(4-(6-amino-5-metoxipiridin-3-yl)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	496,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,73 - 8,12 (m, 3 H)7,57 - 7,70 (m, 3 H)7,30 - 7,49 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,70 (d, J=5,77 Hz, 2 H)4,01 (s, 3 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆)(CFC ₃) como referencia cero TFA@-78,50) δ ppm -78,50 (s, 3 F)-120,88 (s, 1 F),
134		(S)-2-(4-(6-amino-5-(difluorometoxi)piridin-3-yl)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	532,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,33 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,13 (d, J=1,76 Hz, 1 H)7,77 (s, 1 H)7,57 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,22 - 7,49 (m, 5 H)7,05 - 7,20 (m, 2 H)4,99 - 5,19 (m, 1 H)4,69 (d, J=5,77 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 3 F)-86,30 (br, s, 3 F)-120,41 - -120,30 (m, 1 F)(CFC ₃) como referencia cero TFA@-78,50),

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
135		(S)-2-(4-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)benzilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	491,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,37 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,68 - 8,84 (m, 2 H)8,59 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,49 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,30 (s, 1 H)7,71 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,42 (dt, J=8,47, 2,67 Hz, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (dt, J=14,06, 7,03 Hz, 1 H)4,63 - 4,83 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 109 F, 1TFA)-120,37 (s, 1F).
136		(S)-2-(4-(6-amino-5-(hidroximetil)piridin-3-il)benzilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	497	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,32 (t, J=5,90 Hz, 1 H)8,99 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,58 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,47 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,16 (d, J=2,26 Hz, 1 H)7,73 (s, 1 H)7,51 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,42 (dd, J=8,53, 5,77 Hz, 2 H)7,33 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,99 (br, s, 2 H)5,25 (t, J=5,27 Hz, 1 H)5,09 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,68 (dd, J=5,27, 3,26 Hz, 2 H)4,41 (d, J=5,02 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm-78,50 (s, 0,36F, TFA)-121,32 (s, 1 F).
137		(S)-5-ciano-2-(4-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)benzilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	508,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,33 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H)7,91 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,48 - 7,65 (m, 3 H)7,28 - 7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,69 (d, J=5,77 Hz, 2 H)4,24 (t, J=4,39 Hz, 2 H)3,48 - 3,58 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 3 F, TFA)-120,69 (s, 1 F).
138		(S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzilamino)nicotinamida	505,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,31 13,03 (m, 1 H)9,36 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,34 - 8,66 (m, 3 H)7,87 - 8,18 (m, 1 H)7,66 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,30 - 7,52 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,59 - 4,82 (m, 2 H)2,53 (d, J=7,53 Hz, 3 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 0,03 F, cantidad traza TFA)-121,3 (s, 1 F).
139		(S)-5-ciano-2-(4-(2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)benzilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	493	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,72 (br, s, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H)7,96 (d, J=1,51 Hz, 1 H)7,88 (s, 1 H)7,56 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,29 - 7,48 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,70 (d, J=6,02 Hz, 2 H)3,82 (t, J=8,28 Hz, 2 H)3,19 (t, J=8,16 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 3 F)-120,75 (s, 1 F).

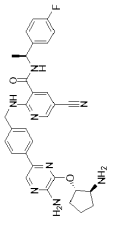
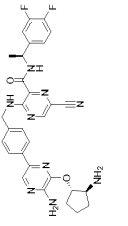
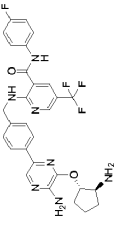
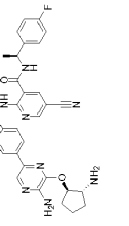
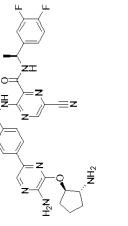
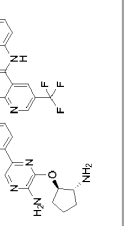
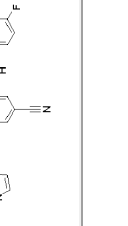
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
140		(S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)bencilamino)nicotinamida	522,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,58 (s, 1 H)9,35 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,58 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,19 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,71 (d, J=1,76 Hz, 1 H)7,64 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,34 - 7,47 (m, 4 H)7,11 - 7,19 (m, 2 H)5,09 (t, J=7,15 Hz, 1 H)4,71 (d, J=5,27 Hz, 2 H)3,34 (s, 3 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 3 F)-120,31 (s, 1 F),
141		(S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(6-(metilamino)piridin-3-il)bencilamino)nicotinamida	481	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,09 - 8,21 (m, 2 H)7,59 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,33-7,48 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)7,02 (d, J=9,54 Hz, 1 H)5,09 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,70 (d, J=5,77 Hz, 2 H)2,95 (s, 3 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 3 F)-120,84 (s, 1 F),
142		(S)-2-(4-(3-amino-1H-pirazolo-4-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	455,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,65 (br, s, 1 H)9,28 (t, J=5,65 Hz, 1 H)8,98 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,58 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,47 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,61 (br, s, 1 H)7,33 - 7,48 (m, 4 H)7,25 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,14 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,08 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,36 - 4,92 (m, 4 H)1,45 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -121,32 (s, 1 F),
143		(S)-2-(4-(3-amino-1-(fenilsulfonil)-1H-pirazolo-4-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	595,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,31 (t, J=5,77 Hz, 1 H)8,99 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,53 - 8,60 (m, 1 H)8,41 - 8,51 (m, 1 H)8,33 (s, 1 H)7,84 - 7,92 (m, 2 H)7,70 - 7,79 (m, 1 H)7,58 - 7,67 (m, 2 H)7,37 - 7,49 (m, 4 H)7,26 - 7,34 (m, 2 H)7,10 - 7,19 (m, 2 H)5,08 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,58 - 4,75 (m, 2 H)1,38 - 1,50 (m, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 3 F, TFA)-119,94 - -119,85 (m, 1 F),
144		(S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-il)bencilamino)nicotinamida	507,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,52 (br, s, 1 H)9,25 - 9,44 (m, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,99 (s, 1 H)7,64 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,56 (dd, J=9,79, 1,76 Hz, 1 H)7,26 - 7,47 (m, 5 H)7,15 (t, J=8,78 Hz, 2 H)5,10 (t, J=7,15 Hz, 1 H)4,56 - 4,80 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 0,28 F, TFA)-120,98 (s, 1 F),
145		(S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)bencilamino)nicotinamida	507,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,52 (br, s, 1 H)9,35 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,99 (s, 1 H)7,49 - 7,72 (m, 3 H)7,25 - 7,47 (m, 5 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (t, J=7,03 Hz, 1 H)4,59 - 4,79 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,28 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (s, 0,28 F, TFA)-120,98 (s, 1 F),

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
146		(S)-5-ciano-2-(4-(3-(3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-yl)-1H-pirazol-3,4-bis(piridin-5-yl)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	572,9	MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (TFA, s, 0,5F)-120,97 (s, 1 F), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 14,20 - 14,56 (m, 1 H)9,37 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,92 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,59 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,49 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,40 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,72 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,34 - 7,50 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (s, 1 H)4,74 (d, J=5,77 Hz, 2 H)4,40 - 4,50 (m, 2 H)2,94 (s, 6 H)1,47 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -73,62 (TFA, s, 5 F)-116,24 (s, 1 F),
147		(S)-5-ciano-N-(4-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(3-propil-1H-pirazol-3,4-bis(piridin-5-yl)bencilamino)nicotinamida	534	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,25 (s, 1 H)9,36 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,76 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,59 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,48 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,43 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,70 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,33 - 7,48 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (t, J=7,03 Hz, 1 H)4,72 (d, J=5,27 Hz, 2 H)2,92 (t, J=7,40 Hz, 2 H)1,70 - 1,85 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H)0,95 (t, J=7,40 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (TFA, s, 0,17 F)-121,34 (m, 1 F),
148		Ácido (S)-2-amino-5-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)fenil)nicotínico	510,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,00 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,57 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,51 (d, J=2,51 Hz, 1 H)8,47 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,35 (d, J=2,51 Hz, 1 H)7,57 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,28 - 7,46 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,78 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,09 Hz, 1 H)4,69 (d, J=3,76 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (TFA, s, 5 F)-120,35 (s, 1 F),
149		(S)-5-ciano-2-(4-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazol-3,4-bis(piridin-5-yl)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	577	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,31 (br, s, 1 H)9,36 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,28 Hz, 1 H)8,77 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,59 (d, J=1,76 Hz, 1 H)8,46 (dd, J=19,58, 2,01 Hz, 2 H)7,70 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,31 - 7,52 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,78 Hz, 2 H)5,10 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,72 (d, J=5,77 Hz, 2 H)2,97 (t, J=7,40 Hz, 2 H)2,53 - 2,64 (m, 2 H)2,35 (br, s, 6 H)1,86 - 2,07 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (TFA, s, 0,6 F)-121,32 (s, 1 F),
150		(S)-2-(4-(3-(3-aminopropil)-1H-pirazol-3,4-bis(piridin-5-yl)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,39 (br, s, 1 H)9,36 (t, J=5,90 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,80 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,59 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,47 (dd, J=15,18, 2,13 Hz, 1 H)7,70 (d, J=8,03 Hz, 5 H)7,34 - 7,47 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,78 Hz, 2 H)5,09 (quin, J=7,03 Hz, 1 H)4,73 (d, J=5,77 Hz, 2 H)3,04 (t, J=7,40, 2 H)2,90 (d, J=8,28 Hz, 2 H)2,04 (quin, J=7,53 Hz, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				ppm -78,50 (TFA, s, 1 F)- 120,38 (s, 1 F), ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (TFA, s, 5 F)-120,65 (s, 1 F),
151		(S)-5-ciano-2-(4-(3-(dimetilamino)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 14,16 (s, 1 H)9,37 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,02 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,91 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,74 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,59 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,50 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,73 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,37 - 7,51 (m, 4 H)7,07 - 7,20 (m, 2 H)5,01-5,17 (m, 1 H)4,61 - 4,81 (m, 4 H)2,83 (br, s, 6 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (TFA, s, 2 F)-121,01 (s, 1 F),
152		(S)-2-(4-(3-(aminometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	521,00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,91 (s, 1 H)9,37 (t, J=5,77 Hz, 1 H)9,01 (d, J=7,53 Hz, 1 H)8,88 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,67 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,59 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,49 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,37 (br, s, 2 H)7,72 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,34 - 7,50 (m, 4 H)7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H)5,10 (t, J=7,15 Hz, 1 H)4,73 (d, J=5,77 Hz, 2 H)4,41 - 4,53 (m, 2 H)1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm-78,50 (TFA, s, 3 F)-120,89 (s, 1 F),
153		2-(4-(3-(2-aminoetilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	596,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,25 (s, 1 H)9,20 - 9,49 (m, 2 H)8,70 (d, J=2,26 Hz, 1 H)8,52 (s, 1 H)8,36 (dd, J=7,78, 2,01 Hz, 2 H)7,79 (br, s, 3 H)7,62 (d, J=8,03 Hz, 2 H)7,45 (d, J=8,28 Hz, 4 H)7,12 - 7,25 (m, 1 H)4,75 (d, J=5,77 Hz, 2 H)4,45 (d, J=5,77 Hz, 2 H)3,51 (t, J=6,02 Hz, 2 H)3,02 - 3,18 (m, 2 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -63,15 (s, 3 F)-78,50 (s, 6 F)-143,19 - -142,95 (m, 1 F)-145,65 - -145,43 (m, 1 F),
154		2-(4-(3-(2-aminoetilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	564,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,25 (s, 1 H)10,52 (s, 1 H)8,93 (t, J=5,77 Hz, 1 H)8,70 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,55 (s, 1 H)8,27 - 8,46 (m, 2 H)7,56 - 7,91 (m, 7 H)7,47 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,22 (t, J=8,91 Hz, 2 H)4,77 (d, J=5,52 Hz, 2 H)3,03 - 3,19 (m, 2 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -63,33 (s, 3 F)-78,50 (TFA, s, 5 F)-122,53 (s, 1 F),
155		2-(4-(5-aminopirazin-2-il)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	482,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,50 (s, 1 H)8,90 (t, J=5,65 Hz, 1 H)8,54 (d, J=1,00 Hz, 1 H)8,46 (d, J=1,26 Hz, 1 H)8,39 (d, J=2,01 Hz, 1 H)7,98 (d, J=1,25 Hz, 1 H)7,86 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,63 - 7,76 (m, 2 H)7,39 (d, J=8,28 Hz, 2 H)7,21 (t, J=8,91 Hz, 2 H)4,73 (d, J=5,52 Hz, 2 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm-62,64 (s, 3 F)-78,50 (TFA, s, 3 F)-121,88 (s, 1 F),

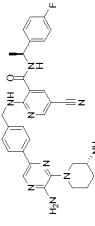
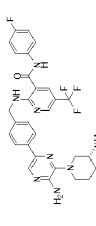
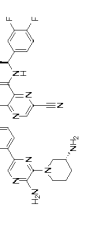
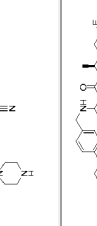
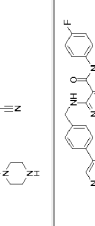
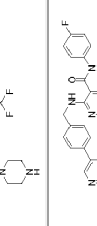
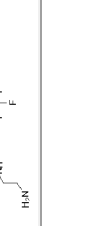
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
156		2-(4-(1H-pirazol-3,4-bis(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamido)-N-(4-fluorophenyl)-N-(4-fluorophenyl)nicotinamide	506,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 13,70 (br, s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 8,93 (t, J=5,90 Hz, 1 H), 8,81 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,32 - 8,48 (m, 2 H), 8,18 (d, J=1,25 Hz, 1 H), 7,60 - 7,77 (m, 4 H), 7,47 (d, J=8,03 Hz, 2 H), 7,13 - 7,29 (m, 2 H), 4,77 (d, J=5,77 Hz, 2 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: -58,95 (s, 3 F) - 118,19 (s, 1 F).
157		2-(4-(3-(cianometil)-1H-pirazol-3,4-bis(4-fluorophenyl)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-N-(4-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)nicotinamida	545,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 13,77 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 8,94 (t, J=5,77 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,48 - 8,62 (m, 2 H), 8,39 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 7,62 - 7,77 (m, 4 H), 7,49 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,22 (t, J=8,91 Hz, 2 H), 4,78 (d, J=5,77 Hz, 2 H), 4,44 (s, 2 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: -58,96 (s, 3 F) - 118,19 (s, 1 F).
158		(S)-2-(4-(5-amino-6-(3-(dimetilamino)propil)pirazin-2-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	553,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,43 (br, s, 1 H), 9,33 (t, J=5,77 Hz, 1 H), 9,01 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,88 (d, J=8,03 Hz, 2 H), 7,42 (dd, J=5,65, 8,41 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=8,03 Hz, 2 H), 7,15 (t, J=8,78 Hz, 2 H), 5,09 (quin, J=7,03 Hz, 1 H), 4,69 (d, J=5,52 Hz, 2 H), 3,10 - 3,21 (m, 2 H), 2,81 (d, J=4,77 Hz, 6 H), 2,70 (t, J=7,03 Hz, 2 H), 2,03 - 2,19 (m, 2 H), 1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H).
159		2-(4-[5-Amino-6-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	568,52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,52 (s, 1 H), 9,00 (br, s, 2 H), 8,90 (t, J=5,77 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,40 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,86 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,63 - 7,74 (m, 2 H), 7,39 (d, J=8,03 Hz, 2 H), 7,22 (t, J=8,91 Hz, 2 H), 5,71 (br, s, 1 H), 4,73 (d, J=5,52 Hz, 2 H), 3,46 - 3,58 (m, 2 H), 3,31 - 3,45 (m, 2 H), 2,16 - 2,35 (m, 2 H).
160		2-(4-[5-Amino-6-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino)-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-nicotinamida	553,56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,32 (t, J=5,65 Hz, 1 H), 8,86 - 9,06 (m, 3 H), 8,57 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,84 (d, J=8,03 Hz, 2 H), 7,42 (dd, J=5,52, 8,28 Hz, 2 H), 7,33 (d, J=8,03 Hz, 2 H), 7,15 (t, J=8,91 Hz, 2 H), 5,70 (br, s, 1 H), 5,09 (quin, J=6,96 Hz, 1 H), 4,68 (d, J=5,77 Hz, 2 H), 3,47 - 3,57 (m, 2 H), 3,30 - 3,46 (m, 2 H), 2,16 - 2,35 (m, 2 H), 1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H).
161		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-[5-Amino-6-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	572,55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,73 (t, J=5,90 Hz, 1 H), 9,34 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 8,97 (br, s, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,85 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,51 (ddd, J=1,76, 7,97, 11,86 Hz, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 3 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 5,70 (br, s, 1 H), 5,12 (quin, J=7,28 Hz, 1 H), 4,62 - 4,76 (m, 2 H), 3,47 - 3,57 (m, 2 H), 3,30 - 3,47 (m, 2 H), 2,18 - 2,34 (m, 2 H), 1,52 (d, J=7,03 Hz, 3 H).

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				Hz, 3H)
162		2-{4-[5-Amino-6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	553,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,96 - 9,12 (m, 3H), 8,57 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 5,65, 8,41 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,72 (br, s, 1H), 5,09 (quin, J = 6,96 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,48 - 3,58 (m, 2H), 3,31 - 3,47 (m, 2H), 2,18 - 2,35 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
163		2-{4-[5-Amino-6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluorofenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	568,26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,97 (br, s, 2H), 8,90 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,64 - 7,74 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,71 (br, s, 1H), 4,73 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,47 - 3,58 (m, 2H), 3,29 - 3,46 (m, 2H), 2,16 - 2,35 (m, 2H)
164		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	572,39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 9,01 (br, s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 2,01, 7,97, 11,86 Hz, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 3H), 7,18 - 7,30 (m, 1H), 5,71 (br, s, 1H), 5,12 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,62 - 4,77 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 3,30 - 3,47 (m, 2H), 2,16 - 2,35 (m, 2H), 1,46 - 1,58 (m, 3H)
165		2-{4-[5-Amino-6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	527	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (br, s, 3H), 7,84 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,09 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,42 - 4,56 (m, 2H), 3,31 (d, J = 4,77 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
166		2-{4-[5-Amino-6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluorofenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	541,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,90 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (br, s, 3H), 7,86 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,64 - 7,74 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,51 (t, J = 5,02 Hz, 2H), 3,25 - 3,36 (m, 2H)
167		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(2-amino-etoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	545,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (br, s, 3H), 7,85 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 2,01, 7,91, 11,92 Hz, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 5,11 (quin, J = 7,22 Hz, 1H), 4,62 - 4,76 (m, 2H), 4,50 (t, J = 4,89 Hz, 2H), 3,24 - 3,37 (m, 2H), 1,51 (d, J = 7,03 Hz, 3H)

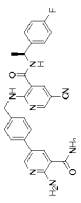
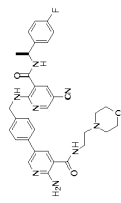
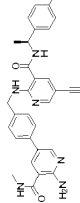
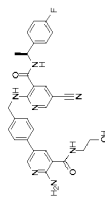
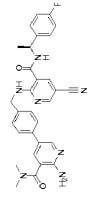
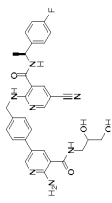
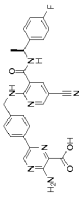
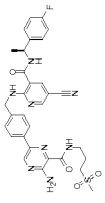
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
168		2-{4-[5-Amino-6-((1S,2S)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-nicotinamida	567,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,80 - 8,88 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,26 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 - 7,85 (m, 2H), 7,35 - 7,46 (m, 4H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 5,48 - 5,55 (m, 1H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 4,76 (br, s, 2H), 3,80 - 3,90 (m, 1H), 2,44 - 2,53 (m, 1H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 1H), 1,55 (d, 3H)
169		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-((1S,2S)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	586,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11,06 (ninguno, 1H), 9,03 - 9,08 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 - 7,87 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 5,48 - 5,54 (m, 1H), 5,13 - 5,22 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,81 - 3,89 (m, 1H), 2,43 - 2,53 (m, 1H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 1,91 - 2,03 (m, 3H), 1,72 - 1,84 (m, 1H), 1,58 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
170		2-{4-[5-Amino-6-((1S,2S)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	582,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46 - 8,48 (m, 1H), 8,33 - 8,35 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 5,49 - 5,55 (m, 1H), 4,81 (br, s, 2H), 3,80 - 3,90 (m, 1H), 2,43 - 2,53 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 1H)
171		2-{4-[5-Amino-6-((1R,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-nicotinamida	567,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,82 - 8,86 (m, 0H), 8,47 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 - 7,87 (m, J = 4,77 Hz, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 4H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 5,50 - 5,56 (m, 1H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,82 - 3,90 (m, 1H), 2,44 - 2,53 (m, 1H), 2,31 - 2,41 (m, 1H), 1,93 - 2,04 (m, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 1H), 1,55 (d, 3H)
172		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-((1R,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	586,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,02 - 9,07 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 - 7,87 (m, J = 5,02 Hz, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 5,48 - 5,54 (m, 1H), 5,13 - 5,22 (m, 1H), 4,78 (br, s, 2H), 3,81 - 3,89 (m, 1H), 2,43 - 2,54 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 1,91 - 2,04 (m, 3H), 1,72 - 1,83 (m, 1H), 1,58 (d, J = 7,28 Hz, 3H)
173		2-{4-[5-Amino-6-((1R,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	582,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 - 8,48 (m, 1H), 8,32 - 8,36 (m, 1H), 7,97 (br, s, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,07 - 7,14 (m, 2H), 5,51 - 5,57 (m, 1H), 4,81 (br, s, 2H), 3,82 - 3,89 (m, 1H), 2,42 - 2,55 (m, 1H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 3H), 1,72 - 1,83 (m, 1H)
174		2-[4-(4-Amino-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	507,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,87 (m, 1H), 8,47 - 8,49 (m, 1H), 8,28 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,50 (s, 4H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 6,87 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 5,14 - 5,23 (m, 1H), 4,82 (s, 2H),

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				1,56 (d, J = 7,03 Hz, 3H), ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,01 - 9,15 (m, 1H), 8,58 - 8,59 (m, 1H), 7,97 - 8,00 (m, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 3H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 6,85 - 6,89 (m, 1H), 5,14 - 5,23 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,50 - 1,67 (m, 3H)
175		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-(4-Amino-pirrol-2,1-f] [1,2,4]triazin-5-il)-bencilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxilico	526,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,15 - 9,22 (m, 1H), 8,43 - 8,45 (m, 1H), 8,21 - 8,23 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 4H), 7,15 - 7,32 (m, 3H), 6,89 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,85 (br. s., 2H), 4,45 - 4,56 (m, 2H)
176		2-[4-(4-Amino-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-bencilamino]-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-trifluorometil-nicotinamida	554,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,15 - 9,22 (m, 1H), 8,43 - 8,45 (m, 1H), 8,21 - 8,23 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 4H), 7,15 - 7,32 (m, 3H), 6,89 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,85 (br. s., 2H), 4,45 - 4,56 (m, 2H)
177		2-[4-(4-Amino-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	522,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 - 8,48 (m, 1H), 8,34 - 8,36 (m, 1H), 7,99 - 8,00 (m, 1H), 7,92 - 7,94 (m, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 4H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 6,88 - 6,90 (m, 1H)
178		2-[4-(4-Amino-pirrol-2,1 -f] [1,2,4]triazin-7-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	506,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,36 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,31 - 7,48 (m, 5H), 7,26 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,64 - 4,78 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
179		2-[4-(4-Amino-pirrol-2,1-f] [1,2,4]triazin-7-il)-bencilamino]-N-(3,4-difluoro-bencil)-5-trifluorometil-nicotinamida	553,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,32 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,34 - 7,49 (m, 5H), 7,30 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,77 Hz, 2H)
180		2-[4-(4-Amino-pirrol-2,1 -f][1,2,4]triazin-7-il)-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	521,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,93 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 2H), 7,63 - 7,76 (m, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 2H), 7,15 - 7,29 (m, 3H), 7,09 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 4,70 - 4,83 (m, 2H)
181		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-(4-Amino-pirrol-2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-bencilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxilico	525,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,52 (ddd, J = 2,01, 7,84, 11,98 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,22 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 5,12 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,60 - 4,81 (m, 2H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H)

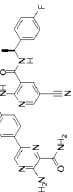
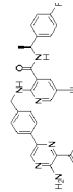
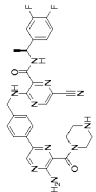
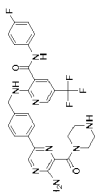
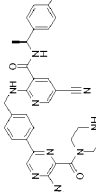
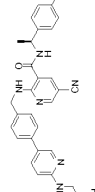
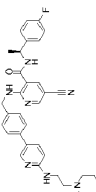
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
182		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)-bencilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	526,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,41 (s, 1H), 9,77 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,31 - 9,36 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,52 (ddd, J = 2,13, 7,91, 12,05 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 5,09 - 5,17 (m, 1H), 4,73 - 4,78 (m, 2H), 1,49 - 1,54 (m, 3H)
183		2-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	508,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 - 9,39 (m, 1H), 8,96 - 9,02 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 4H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 5,06 - 5,14 (m, 1H), 4,63 - 4,80 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
184		2-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	523,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,49 - 10,52 (m, 1H), 8,97 - 9,00 (m, 1H), 8,92 (br, s, 1H), 8,52 - 8,55 (m, 1H), 8,37 - 8,40 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 4,71 - 4,84 (m, 2H)
185		2-[4-(5-Amino-6-pirrolidin-3-ilmetil-pirazin-2-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	551,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,60 - 8,77 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 5,65, 8,66 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,09 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,44 - 3,57 (m, 1H), 3,22 - 3,34 (m, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 2,68 - 2,92 (m, 4H), 2,16 (dd, J = 5,65, 10,42 Hz, 1H), 1,59 - 1,72 (m, 1H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
186		2-[4-(5-Amino-6-pirrolidin-3-ilmetil-pirazin-2-il)-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	565,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,91 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,71 (br, s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,37 - 8,43 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,62 - 7,74 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,45 - 3,58 (m, 1H), 3,23 - 3,34 (m, 1H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 2,71 - 2,93 (m, 4H), 2,10 - 2,22 (m, 1H), 1,60 - 1,73 (m, 1H)
187		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-(5-Amino-6-pirrolidin-3-ilmetil-pirazin-2-il)-bencilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	570	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,35 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 - 8,69 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 1,76, 7,91, 11,92 Hz, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 3H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 5,11 (quin, J = 7,22 Hz, 1H), 4,63 - 4,77 (m, 2H), 3,43 - 3,55 (m, 1H), 3,22 - 3,34 (m, 1H), 3,07 - 3,21 (m, 1H), 2,69 - 2,91 (m, 4H), 2,16 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 8,03, 12,80 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H)

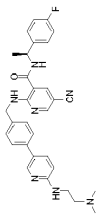
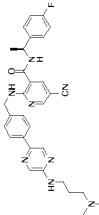
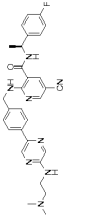
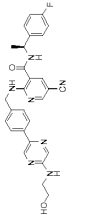
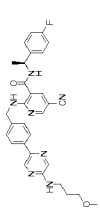
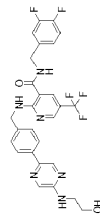
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
188		2-[4-[5-Amino-6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-pirazin-2-il]-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	566,00,	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,31 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (br, s, 3H), 7,84 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 5,77, 8,53 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,08 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 3,47 (d, J = 12,55 Hz, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 2H), 2,94 (br, s, 1H), 1,84 - 1,97 (m, 2H), 1,68 (br, s, 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
189		2-[4-[5-Amino-6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-pirazin-2-il]-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	580,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,83 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (br, s, 3H), 7,80 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,48 (br, s, 1H), 3,42 (d, J = 12,55 Hz, 1H), 2,94 - 3,08 (m, 2H), 2,89 (br, s, 1H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 1,62 (br, s, 2H).
190		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-[5-Amino-6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-pirazin-2-il]-bencilamino] -6-ciano-pirazin-2-carboxílico	584,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (br, s, 3H), 7,86 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 2,01, 7,91, 11,92 Hz, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 3H), 7,19 - 7,29 (m, 1H), 5,12 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,63 - 4,75 (m, 2H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,47 (d, J = 12,55 Hz, 1H), 3,00 - 3,13 (m, 2H), 2,93 (br, s, 1H), 1,84 - 1,99 (m, 2H), 1,69 (br, s, 2H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
191		2-[4-(3'-Amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-6'-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	552,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,85 (m, 1H), 8,79 - 8,87 (m, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 4H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 5,13 - 5,22 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,52 - 3,59 (m, 4H), 3,45 - 3,51 (m, 4H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
192		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-(3'-Amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-6'-il)-bencilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	571,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,98 - 9,10 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 4,78 (br, s, 2H), 3,45 - 3,56 (m, 8H), 1,59 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
193		2-[4-(3'-Amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-6'-il)-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	567,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,44 - 8,49 (m, 1H), 8,33 - 8,35 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 - 7,93 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,44 - 7,47 (m, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 4,81 (br, s, 2H), 3,51 - 3,59 (m, 4H), 3,45 - 3,51 (m, 4H).
194		2-[4-[5-Amino-6-(2-amino-etilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino] - N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	541,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,89 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,73 - 7,82 (m, 3H), 7,62 - 7,71 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,15 - 7,26 (m, 2H), 4,72 (d, J =

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				5,77 Hz, 2H), 3,62 - 3,71 (m, 2H), 3,11 (q, J = 6,11 Hz, 2H)
195		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(2-amino-etilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	545,5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,66 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,71 - 7,73 (m, 2H), 7,44 (ddd, J = 2,13, 7,72, 11,98 Hz, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 3H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 5,04 (quin, J = 7,22 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,57 - 3,64 (m, 2H), 3,05 (q, J = 6,11 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
196		2-{4-[5-Amino-6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	581,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,83 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 0,88, 2,13 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (br, s., 2H), 7,80 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 4,66 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,37 - 3,52 (m, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 1,85 (d, J = 10,79 Hz, 2H), 1,62 (br, s., 2H)
197		2-{4-[5-Amino-6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-pirazin-2-y1]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	566,4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,25 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (br, s., 2H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,04 - 7,11 (m, 2H), 5,02 (quin, J = 7,22 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 1,81 - 1,89 (m, 2H), 1,57 - 1,66 (m, 2H), 1,39 (d, J = 7,28 Hz, 3H)
198		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	585,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,65 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,27 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 - 7,91 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,44 (ddd, J = 2,13, 7,91, 12,05 Hz, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 3H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 5,00 - 5,09 (m, J = 7,30, 7,30, 7,30 Hz, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 2H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,63 (br, s., 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
199		2-{4-[5-Amino-6-(2-amino-etilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	526,5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,76 - 7,89 (m, 6H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,05 - 7,18 (m, 4H), 5,09 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,66 - 3,73 (m, 2H), 3,12 (q, J = 5,69 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
200		2-{4-[5-Amino-6-(2-amino-2-metil-propoxi)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	570,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 10,24 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 1,00, 2,26 Hz, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 2H), 7,65 (ddd, J = 3,01, 4,89, 9,16 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,52 (s, 6H),

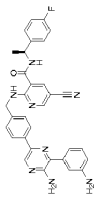
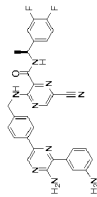
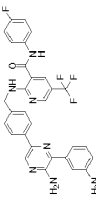
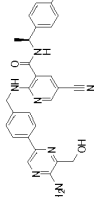
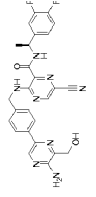
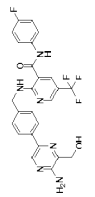
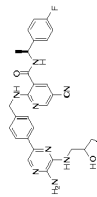
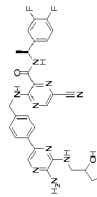
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
201		(S)-2-(4-(6-amino-5-carbamoyl)pyridin-3-yl)nicotinamido-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	510,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,33 (s, 1H), 9,01-9,00 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (br, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 7H), 7,17-7,13 (m, 2H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 1,46-1,45 (m, 3H).
202		(S)-2-amino-5-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)pyridin-2-ylamino)metil)fenil)-N-(2-morpholinoetil)nicotinamida	623,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,33 (t, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,43-7,36 (m, 4H), 7,17-7,13 (m, 4H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,59-3,55 (m, 4H), 3,34-3,32 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 2H), 2,47-2,42 (m, 4H), 1,45 (d, 3H).
203		(S)-2-amino-5-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)pyridin-2-ylamino)metil)fenil)-N-metil)nicotinamida	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,33 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,19-7,15 (m, 4H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,77 (d, 3H), 1,45 (d, 3H).
204		(S)-2-amino-5-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)pyridin-2-ylamino)metil)fenil)-N-(2-hidroxi)etil)nicotinamida	554	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,33 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,48-8,39 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,35-7,13 (m, 4H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 1,45 (d, 3H).
205		(S)-2-amino-5-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)pyridin-2-ylamino)metil)fenil)-N,N-dimetil)nicotinamida	538,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,34-9,33 (m, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,11 (s, 2H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,95 (s, 6H), 1,46 (d, 3H).
206		2-amino-5-(4-(5-ciano-3-(S)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)pyridin-2-ylamino)metil)fenil)-N-(2,3-dihidroxi)propil)nicotinamida	584,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,34 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,95 (br, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,44-7,40 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,71-4,69 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 1,46 (d, 3H).
207		Ácido (S)-3-amino-6-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)pyridin-2-ylamino)metil)fenil)pirazin-2-carboxilico	512	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃) δ: 8,41 (br, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (br, 2H), 7,34 (br, 4H), 6,70 (t, 2H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,52 (d, 3H).
208		(S)-3-amino-6-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)pyridin-2-ylamino)metil)fenil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)pirazin-2-carboxamida	631,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,35 (t, 1H), 9,03-8,97 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,51 (br, 2H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,46 (d, 3H).

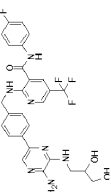
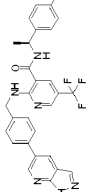
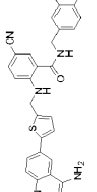
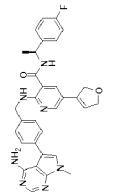
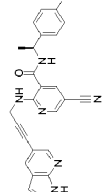
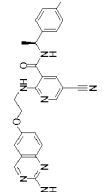
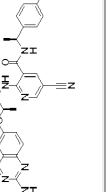
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
209		(S)-3-fluorofenil)etilcarbamoilpiridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(3-hidroxi)propil)pirazin-2-carboxamida	569	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,36 (t, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,95 (t, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,16 (t, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,68-4,65 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,45 (d, 3H).
210		(S)-3-fluorofenil)etilcarbamoilpiridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(3-hidroxi)propil)pirazin-2-carboxamida	539, 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,35 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 6,65 (s, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,02 (s, 6H), 1,46 (d, 3H).
211		(S)-3-amino-6-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoilpiridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(3-(dimetilamino)propil)pirazin-2-carboxamida	596	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,36 (t, 1H), 9,05-9,01 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,46 (d, 3H).
212		(S)-3-amino-6-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoilpiridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)pirazin-2-carboxamida	582	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9,20 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,89-7,85 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,06 (t, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,78-4,74 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,44 (s, 6H), 1,58 (d, 3H).
213		(S)-3-amino-6-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoilpiridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)pirazin-2-carboxamida	637, 2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9,28 (t, 1H), 8,63-8,62 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 3,55-3,54 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 10H), 2,32 (s, 3H), 1,58 (d, 3H).
214		(S)-3-amino-6-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoilpiridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(2-(morfolinoetil)pirazin-2-carboxamida	624	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,36 (t, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,82-8,78 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,62 (br, 2H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,70 (d, 2H), 3,59 (t, 4H), 3,44-3,42 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 4H), 1,46 (d, 3H).
215		(S)-3-amino-6-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoilpiridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(2-(hidroxi)etil)pirazin-2-carboxamida	555, 3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,33 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,65 (br, 2H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 2H), 1,46 (d, 3H).
216		(S)-3-amino-6-(4-(5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoilpiridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(2-(metil)pirazin-2-carboxamida	525	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,35 (t, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,60 (br, 2H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,70 (d, 2H), 2,83 (d, 3H), 1,45 (d, 3H).

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
217		(S)-3-amino-6-(4-((5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)fenil)pirazin-2-carboxamida	511	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,35 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (br, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (t, 2H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,70 (d, 2H), 1,46 (d, 3H).
218		(S)-3-amino-6-(4-((5-ciano-3-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)piridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-ciclopropilpirazin-2-carboxamida	551,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,35 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,45 (br, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,70 (d, 2H), 2,85-2,83 (m, 1H), 1,45 (d, 3H), 0,74-0,69 (m, 4H).
219		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(piperazine-1-carbonil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	599,47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,74 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,35 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,89 (br, s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 2,13, 7,78, 11,92 Hz, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 3H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 5,07 - 5,16 (m, 1H), 4,66 - 4,77 (m, 2H), 3,86 (br, s, 2H), 3,75 (br, s, 2H), 3,27 (br, s, 2H), 3,16 (br, s, 2H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
220		2-{4-[5-Amino-6-(piperazine-1-carbonil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	595,45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,52 (s, 1H), 8,85 - 8,94 (m, 3H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 4,75 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,86 (br, s, 2H), 3,76 (br, s, 2H), 3,27 (br, s, 2H), 3,17 (br, s, 2H).
221		2-{4-[5-Amino-6-(piperazine-1-carbonil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	580	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,31 - 9,36 (m, 1H), 9,01 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,90 (br, s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 6,78 (br, s, 1H), 5,05 - 5,13 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 3,86 (br, s, 2H), 3,75 (br, s, 2H), 3,27 (br, s, 2H), 3,17 (br, s, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
222		5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-{4-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-il]-bencilamino}-nicotinamida	510,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,80 - 8,87 (m, 1H), 8,43 - 8,49 (m, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 1H), 8,21 - 8,25 (m, 1H), 8,03 - 8,06 (m, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,18 - 7,21 (m, J = 0,50 Hz, 1H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 5,14 - 5,22 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,84 (d, J = 10,29 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 10,29 Hz, 2H), 2,67 (s, 1H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
223		5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-{4-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-bencilamino}-nicotinamida	580	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,81 - 8,85 (m, 0H), 8,47 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,28 - 8,30 (m, 1H), 8,26 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 4H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 5,13 - 5,22 (m, 1H),

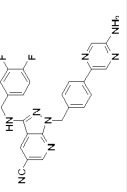
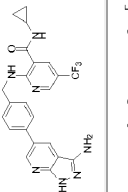
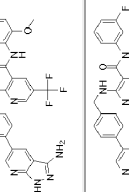
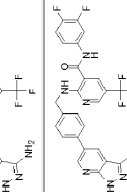
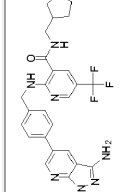
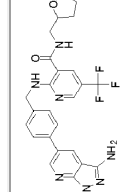
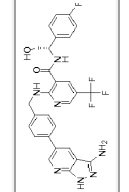
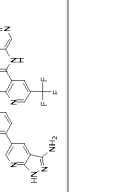
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				4,77 (br, s., 2H), 3,96 - 4,01 (m, 4H), 3,77 - 3,81 (m, 2H), 3,38 - 3,43 (m, 6H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
224		5-Ciano-2-{4-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridin-3-il]-bencilamino}-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	538	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,80 - 8,86 (m, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 1H), 8,29 - 8,33 (m, 1H), 8,24 - 8,28 (m, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 4H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 6,82 (ninguno, 1H), 5,14 - 5,22 (m, 1H), 4,76 (s, 2H 3,77 (t, 2H), 3,39 - 3,45 (m, J = 5,52 Hz, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,65 - 2,69 (m, 1H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
225		5-Ciano-2-{4-[5-(3-dimetilamino-propilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	553,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,85 (m, 1H), 8,54 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,26 (d, J=2,26 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 4H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 5,16 - 5,22 (m, 1H), 4,77 (br, s., 2H), 3,77 (t, J = 6,53 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,15 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
226		5-Ciano-2-{4-[5-(2-dimetilamino-etilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	539,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,80 - 8,86 (m, 1H), 8,50 - 8,55 (m, 1H), 8,45 - 8,49 (m, 1H), 8,22 - 8,28 (m, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 2H), 7,37 - 7,45 (m, 4H), 7,02 - 7,11 (m, 2H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 4,74 - 4,79 (m, 2H), 3,78 - 3,84 (m, 2H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 2,98 - 3,03 (m, 6H), 1,51 - 1,58 (m, 3H)
227		5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-{4-[5-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-nicotinamida	512,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,87 (m, 1H), 8,47 - 8,51 (m, 1H), 8,35 - 8,39 (m, 1H), 8,23 - 8,28 (m, 1H), 8,13 - 8,17 (m, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 4H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 5,15-5,24 (m, 1H), 4,75 - 4,80 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,56 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 2,69 (s, 1H), 1,56 (d, J = 7,28 Hz, 3H)
228		5-Ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-{4-[5-(3-metoxi-propilamino)-pirazin-2-il]-bencilanuno}-nicotinamida	540,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,76 - 8,86 (m, 1H), 8,45 - 8,50 (m, 1H), 8,19 - 8,24 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,02-7,11 (m, 3H), 6,70-6,77 (m, 2H), 5,10 - 5,23 (m, 1H), 4,54 - 4,65 (m, 2H), 3,44 - 3,57 (m, 2H), 1,48 - 1,58 (m, 3H)
229		N-(3,4-Difluoro-bencil)-2-{4-[5-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-trifluorometil-nicotinamida	559,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,87 (m, 1H), 8,47 - 8,51 (m, 1H), 8,35 - 8,39 (m, 1H), 8,23 - 8,28 (m, 1H), 8,13 - 8,17 (m, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 4H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 5,15-5,24 (m, 1H), 4,75 - 4,80 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,56 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 2,69 (s, 1H), 1,56 (d, J = 7,28 Hz, 3H)

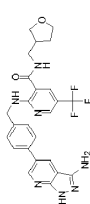
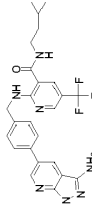
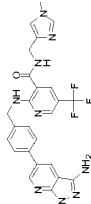
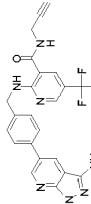
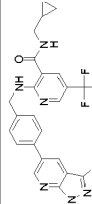
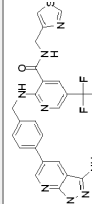
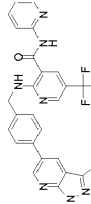
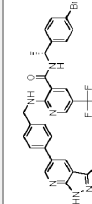
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
230		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 6-Ciano-3-{4-[5-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-pirazin-2-carboxílico	531,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,00 - 9,06 (m, 1H), 8,54 - 8,59 (m, 1H), 8,31 - 8,37 (m, 1H), 8,13 - 8,17 (m, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,31 - 7,39 (m, J = 2,38, 9,41 Hz, 1H), 7,19 - 7,25 (m, J = 0,75 Hz, 2H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 4,77 - 4,81 (m, 2H), 3,75 - 3,80 (m, 2H), 3,55 (t, J = 5,65 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
231		N-(3,4-Difluoro-bencil)-2-{4-[5-(3-hidroxi-propilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-trifluorometil-nicotinamida	573,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,12 - 9,19 (m, 1H), 8,41 - 8,46 (m, 1H), 8,32 - 8,37 (m, 1H), 8,18 - 8,23 (m, 1H), 8,11 - 8,16 (m, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,13 - 7,32 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,48 - 4,53 (m, 2H), 3,70 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 3,48 - 3,54 (m, J = 6,90, 6,90 Hz, 2H), 1,90 (quin, J=6,53 Hz, 2H)
232		2-[4-(5-Amino-6-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	525,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,86 (m, 1H), 8,55 (br, s, 1H), 8,46 - 8,48 (m, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 4H), 7,03-7,11 (m, 2H), 5,14 - 5,22 (m, 1H), 4,77 (br, s, 2H), 4,44 (br, s, 2H), 3,11 (s, 6H), 1,55 (d, J = 7,28 Hz, 3H)
233		2-{4-[5-Amino-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	549,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,85 (m, 1H), 8,77 - 8,89 (m, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 4H), 7,03-7,10 (m, 2H), 6,38 - 6,42 (m, 1H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 4,76 (br, s, 2H), 3,89 - 3,94 (m, 2H), 3,54 (t, J = 6,15 Hz, 2H), 2,92 - 2,98 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
234		2-{4-[5-Amino-6-(3-hidroxi-fenil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	560,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46-8,48 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 5H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 6,94 - 6,98 (m, 1H), 5,14 - 5,21 (m, 1H), 4,75 - 4,78 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
235		3[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(3-hidroxi-fenil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	579,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,99-9,05 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,30 - 7,41 (m, 2H), 7,16 - 7,28 (m, 4H), 6,93 - 6,98 (m, 1H), 5,13 - 5,22 (m, 1H), 4,77 - 4,82 (m, 2H), 1,54 - 1,61 (m, 3H)
236		2-{4-[5-Amino-6-(3-hidroxi-fenil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	575,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45-8,48 (m, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 7,63 - 7,70 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 4,82 (br, s, 2H)

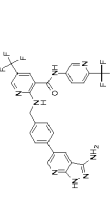
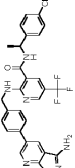
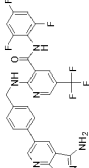
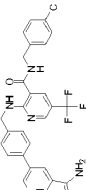
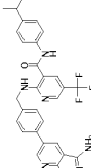
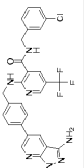
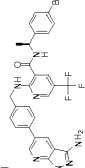
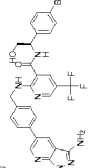
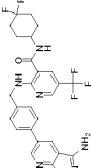
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
237		2-[(4-{5-Amino-6-(3-amino-fenil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	559,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,74 - 8,89 (m, 1H), 8,46 - 8,48 (m, 2H), 8,24 - 8,26 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 5H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 5,14 - 5,22 (m, 1H), 4,77 (br, s, 2H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
238		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(3-amino-fenil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	578,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,66 (t, J=7,65 Hz, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 2H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 4,80 (br, s, 2H), 1,56 - 1,61 (m, 3H)
239		2-[(4-{5-Amino-6-(3-amino-fenil)-pirazin-2-il]-bencilamino}-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	574,5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,44-8,49 (m, 2H), 8,32 - 8,35 (m, 1H), 7,93 - 7,97 (m, 2H), 7,88-7,93 (m, 1H), 7,81-7,84 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 2H), 4,82 (br, s, 2H)
240		(S)-2-(4-(5-amino-6-(hidroximetil)pirazin-2-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	498,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,33 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,33 (s, 2H), 5,34 (t, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,56 (d, 2H), 1,45 (d, 3H),
241		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-(5-Amino-6-hidroximetil-pirazin-2-il)-bencilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	517,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,00 - 9,05 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 5,14 - 5,22 (m, 1H), 4,79 (d, J = 4,27 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 1,58 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
242		2-{4-(5-Amino-6-hidroximetil-pirazin-2-il)-bencilamino]-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	513,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 - 8,48 (m, 1H), 8,32 - 8,35 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89-7,94 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,07 - 7,14 (m, 2H), 4,82 (br, s, 2H), 4,80 (s, 2H)
243		2-{4-[5-Amino-6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	557,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,80 - 8,85 (m, 1H), 8,47 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,38-7,44 (m, 4H), 7,03 - 7,10 (m, 2H), 5,14 - 5,23 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 3,89 (dd, J=4,27, 13,80 Hz, 1H), 3,57 - 3,65 (m, 3H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
244		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-{4-[5-Amino-6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-pirazin-2-il]-bencilamino}-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	576,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,02 - 9,06 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,87 - 7,92 (m, J = 5,02 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 5,13 - 5,23 (m, 1H), 4,79 (br, s, 2H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 4,27, 13,80 Hz, 1H), 3,56 - 3,65 (m, 3H), 1,58 (d, J = 7,28 Hz, 3H)

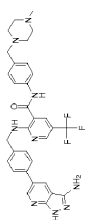
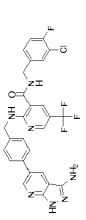
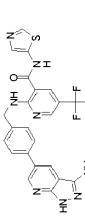
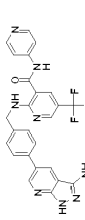
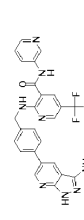
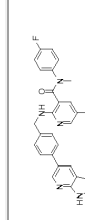
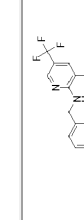
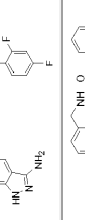
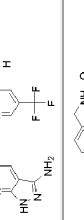
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
245		2-((4-((5-Amino-6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-pirazin-2-il)-bencilamino)-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	572,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 - 8,48 (m, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,54 (br, s, 1H), 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,08-7,14 (m, 2H), 4,82 (br, s, 4H), 3,98 - 4,05 (m, 1H), 3,91 (dd, J=4,27, 13,80 Hz, 1H), 3,57 - 3,65 (m, 3H)
246		N-((S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil)-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino]-5-trifluorometil-nicotinamida	535,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,69 (s, 1H), 9,26 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,81 (d, J=2,26 Hz, 1H), 8,48-8,53 (m, 1H), 8,42-8,46 (m, J=0,75 Hz, 1H), 8,39-8,42 (m, 1H), 8,18 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,69 (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 4H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 5,14 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,66-4,79 (m, 2H), 1,48 (d, 3H)
247		2-(((5-(4-aminoquinazolin-6-il)tiófen-2-il)metil)amino)-5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)benzamida	527,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,36 (d, J=5,52 Hz, 2 H), 4,67 (d, J=5,52 Hz, 2 H), 6,86 (d, J=8,78 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=3,76 Hz, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,43 (d, J=3,76 Hz, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 7,92 (dd, J=8,66, 2,13 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,35 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,98 (t, J=5,90 Hz, 1 H), 9,10 (t, J=5,90 Hz, 1 H); MS: ES+/-
248		(S)-2-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	563,64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,94 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 8,84 (t, J=5,65 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,19 (d, J=3,51 Hz, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,32-7,48 (m, 6 H), 7,16 (t, J=8,78 Hz, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,10-5,18 (m, 1 H), 4,90 (br, s, 2 H), 4,62-4,78 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 1,49 (d, J=7,03 Hz, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -78,50 (TFA, s, 6 F); -120,75 (s, 1 F),
249		(S)-2-(3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)prop-2-ililamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	440	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,16 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 2,13, 3,14 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,11 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
250		(S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(2-(2-(metilamino)quinazolin-6-iloxi)etilamino)nicotinamida	485,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19 (d, J = 5,27 Hz, 2H), 8,98 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,58 (br, s, 1H), 7,49 (br, s, 2H), 7,41 (dd, J = 5,77, 8,53 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,09 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 5,65 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 2,76, 5,52 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
251		5-ciano-N-((S)-1-(4-fluoropiridil)etil)-2-(R)-2-(2-(metilamino)quinazolin-6-iloxi)propilamino)nicotinamida	500	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,22 (d, J = 6,02 Hz, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,55 (br, s, 3H), 7,38 (dd, J = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,07 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,68 - 4,80 (m, 1H), 3,61

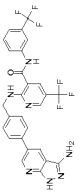
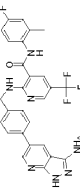
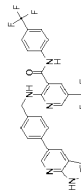
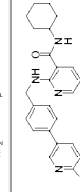
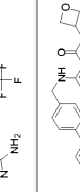
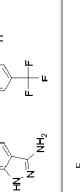
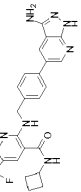
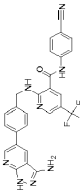
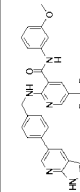
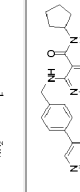
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
252		6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-((R)-2-(2-(metilamino)quinazolin-6-iloxi)propilamino)pirazin-2-carboxamida	519	- 3,84 (m, 2H), 2,97 (br, s, 3H 1,44 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,02 Hz, 4H) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,59 (s, 1H), 9,29 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 9,19 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,40 - 7,63 (m, 4H), 7,35 (td, J = 8,53, 10,79 Hz, 1H), 7,23 (br, s, 1H), 5,09 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 4,72-4,84 (m, 1H), 3,68 - 3,87 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,02 Hz, 3H)
253		5-ciano-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-2-((S)-2-(2-(metilamino)quinazolin-6-iloxi)propilamino)nicotinamida	499,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,13 - 9,26 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,53 (br, s, 3H), 7,40 (dd, J = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 4,95 - 5,12 (m, 1H), 4,66-4,80 (m, 1H), 3,64-3,84 (m, 2H), 2,97 (br, s, 3H), 1,42 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,27 Hz, 3H)
254		6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-((S)-2-(2-(metilamino)quinazolin-6-iloxi)propilamino)pirazin-2-carboxamida	518,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,58 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,29 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 9,20 (br, s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,43 - 7,65 (m, 4H), 7,37 (td, J = 8,44, 10,73 Hz, 1H), 7,24 (br, s, 1H), 5,09 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 4,73 - 4,83 (m, 1H), 3,67 - 3,88 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
255		(S)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(3-(2-(metilamino)quinazolin-6-il)prop-2-ilamino)nicotinamida	479,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,08 - 9,21 (m, 2H), 9,02 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 5,65, 8,66 Hz, 2H), 7,10 - 7,21 (m, J = 8,91, 8,91 Hz, 2H), 5,11 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,27 Hz, 2H), 2,93 (br, s, 3H), 1,47 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
256		N-(3,4-difluorobencil)-2-(3-(2-(metilamino)quinazolin-6-il)prop-2-ilamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida	526,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,39 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 1H), 7,49 (br, s, 1H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,20 (br, s, 1H), 4,56 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 2,94 (br, s, 3H)
257		(S)-2-(3-(2-aminoquinazolin-6-il)prop-2-ilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	466,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,22 - 9,30 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,02 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,35 - 7,50 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 5,10 (t, J = 7,15 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,27 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
258		(S)-3-(3-(2-aminoquinazolin-6-il)prop-2-ilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	485,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,36 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 2H), 7,27 (br, s, 1H), 5,13 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 1,52

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				(d, J = 7,03 Hz, 3H)
259		1-(4-(5-aminopirazin-2-yl)bencil)-3-(3,4-difluorobencilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo	469,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,80 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,22-7,19 (m, 3H), 6,57 (br, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,46 (d, 2H),
260		2-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-cicloproyl-5-(trifluorometil)nicotinamida	468	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,00 (s, 1H), 9,34 (t, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,73 (d, 2H), 2,84-2,80 (m, 1H), 0,71-0,70 (m, 2H), 0,60-0,59 (m, 2H),
261		2-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	551,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,02 (s, 1H), 9,09 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 4,74 (d, 2H), 3,82 (s, 3H),
262		2-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	522	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,65-7,62 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 4,82 (s, 2H),
263		2-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(3,4-difluoroplenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	540	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,63 (s, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38-8,37 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,48-7,65 (m, 4H), 5,62 (s, 2H), 4,76 (d, 2H),
264		2-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(ciclopentilmetil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	510,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,02 (s, 1H), 9,31 (t, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,73 (d, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 6H), 1,24 (m, 2H),
265		2-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(tetrahidrofuran-2-yl)metil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	512,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,02 (s, 1H), 9,30 (t, 1H), 8,95 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,74 (d, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 3H), 1,59-1,56 (m, 1H),
266		(S)-2-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-5-(trifluorometil)nicotinamida	566,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,65 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,46-7,40 (m, 4H), 7,08 (t, 2H), 5,17 (t, 1H), 4,76 (d, 2H), 3,86-3,83 (m, 2H),
267		2-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(6-fluoropiridin-3-yl)-5-(trifluorometil)nicotinamida	523	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,65 (s, 1H), 8,49 (br, 2H), 8,38 (br, 2H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 4,82 (s, 2H),

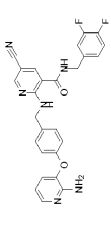
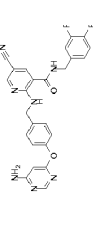
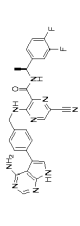
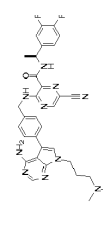
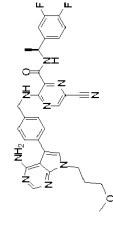
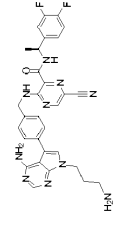
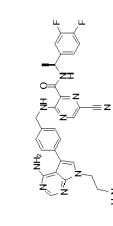
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
268		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)benzylamine	512	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,01 (s, 1H), 9,30 (t, 1H), 8,92 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,73 (d, 2H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,19-1,17 (m, 1H),
269		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)benzylamine	496, 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,01 (s, 1H), 9,32 (t, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,73 (d, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 0,74-0,71 (m, 1H), 0,43-0,40 (m, 2H), 0,07-0,05 (m, 2H),
270		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)benzylamine	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,02 (s, 1H), 9,39 (t, 1H), 9,21 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,60 (s, 3H),
271		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)benzylamine	466	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,02 (s, 1H), 9,39 (dd, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,06 (dd, 2H), 3,20 (t, 1H),
272		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)benzylamine	482	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,02 (s, 1H), 9,35 (t, 1H), 8,94 (t, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,74 (d, 2H), 3,13 (t, 2H), 1,05-1,04 (m, 1H), 0,46-0,44 (m, 2H), 0,23-0,22 (m, 2H),
273		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)benzylamine	525	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃) δ: 8,94 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,70 (s, 2H),
274		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)benzylamine	505, 1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44-8,40 (m, 3H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 4,66 (s, 2H),
275		(R)-2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)benzylamine	609, 9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,01 (s, 1H), 9,24 (t, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 5,63 (s, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,72 (t, 2H), 1,47 (d, 3H),

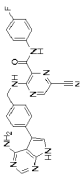
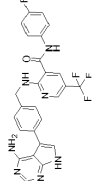
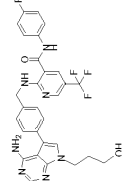
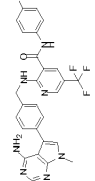
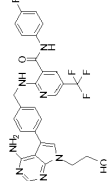
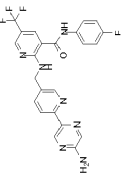
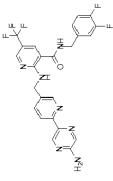
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
276		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-5-(trifluorometil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-yl)nicotinamida	ESI-MS (M+H) ⁺ 573,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,96 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,89 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43-8,38 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,79 (d, 2H), 3,60 (br, 2H),
277		(S)-2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(1-(4-cbromofenil)etil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	565,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,25 (t, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,42-7,40 (m, 6H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,73-4,70 (m, 2H), 1,48 (d, 3H),
278		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-5-(trifluorometil)-N-(2,4,6-trifluorofenil)nicotinamida	557,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,01 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,15 (t, 1H), 8,64-8,63 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,76 (d, 2H),
279		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(4-clorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	551,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,75 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,53 (s, 2H),
280		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(4-isopropilfenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	546,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,41 (s, 1H), 8,97 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 4,77 (d, 2H), 2,89-2,84 (m, 1H), 1,20 (d, 6H),
281		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(3-clorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	551,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,38-9,34 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 6H), 4,74 (d, 2H), 4,45 (d, 2H),
282		(S)-2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	ESI-MS (M+2): 611,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,67 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,51-7,45 (m, 4H), 7,32 (d, 2H), 5,16 (q, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,56 (d, 3H),
283		(R)-2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(1-(4-bromofenil)-2-hidroxi)etil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	625,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,65 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 5,17-5,14 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,85 (d, 2H),
284		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(4,4-difluorociclohexil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	546	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,01 (s, 1H), 9,26 (t, 1H), 8,65-8,61 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 5,64 (br, 2H), 4,74 (d, 2H), 4,00-3,99 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 6H), 1,65-1,61 (m, 2H),

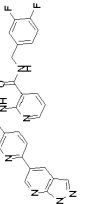
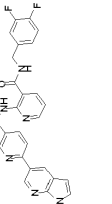
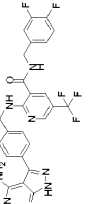
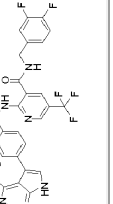
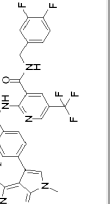
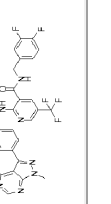
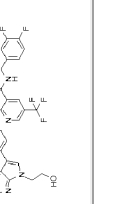
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
285		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)methyl)fenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	616,0,	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃) δ: 8,63 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,49 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,85-2,61 (m, 8H), 2,51 (s, 3H),
286		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)N-(3-(4-cloro-4-fluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	570,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,39-9,31 (m, 2H), 8,67 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,45 (d, 2H),
287		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)N-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)nicotinamida	ESI-MS (M+2): 512,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,56 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 4,78 (s, 2H),
288		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)N-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)nicotinamida	505,0,	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,62 (d, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,48-8,38 (m, 3H), 8,22 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 4,78 (s, 2H),
289		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)N-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)nicotinamida	505,0,	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,80 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,93-8,90 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46-8,42 (m, 3H), 8,24 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 4,79 (d, 2H),
290		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)N-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)nicotinamida	536,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,68 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,14-7,10 (m, 2H), 4,63 (d, 2H), 3,35 (s, 3H),
291		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)N-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)nicotinamida	ESI-MS (M+H ⁺) 539,9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 10,44 (s, 1H), 9,09 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 4,76 (d, 2H),
292		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)N-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)nicotinamida	504	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,64 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,57-7,53 (m, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 4,74 (s, 2H),
293		2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)N-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-yl)pyridin-5-yl)nicotinamida	504	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,00 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,74-4,65 (m, 6H),

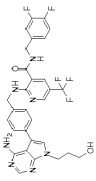
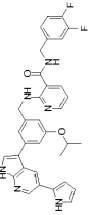
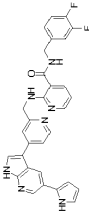
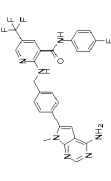
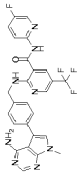
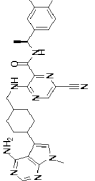
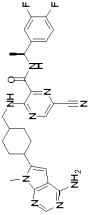
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
294		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-5-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida	571,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 4,74 (s, 2H),
295		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-N-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	536,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,62 (d, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,52 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,18 (s, 3H),
296		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-5-(trifluorometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinamida	572	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,68 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41-8,38 (m, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,68-7,65 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,68-7,65 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 4,60 (s, 2H),
297		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-N-ciclohexil-5-(trifluorometil)nicotinamida	510	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,65 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,59 (d, 1H), 1,30-1,17 (m, 4H), 1,13-1,10 (m, 1H),
298		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-N-(oxetan-3-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida	484	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,00 (s, 1H), 9,40 (d, 1H), 9,22 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,40-8,37 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,62 (s, 2H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,76-4,72 (m, 4H), 4,62-4,59 (m, 2H),
299		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-N-ciclobutil-5-(trifluorometil)nicotinamida	482,0,	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 2H),
300		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-N-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	529	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,68 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,69-7,61 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 4,84 (s, 2H),
301		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-N-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	534	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃) δ: 8,64 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,73 (br, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,81 (s, 3H),
302		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-N-ciclopentil-5-(trifluorometil)nicotinamida	496	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,64 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,356 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 4H),
303		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)benzilamino)-N-(pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida	506	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,81 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 4,77 (s, 2H),

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
304		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(4-clorofenil)-5-(trifluoroetil)nicotinamida	538	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,56 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 4,72 (s, 2H),
305		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida	498, 1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,75 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,57-4,54 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H),
306		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida	522, 9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,58-8,55 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,31-8,28 (m, 2H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 4,76 (s, 2H),
307		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(1-metil-1H-pirazolol-3-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida	508	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,21 (s, 1H), 9,15 (t, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,46 (d, 2H), 6,57 (d, 1H), 4,77 (d, 2H), 4,56 (br, 3H), 3,79 (s, 3H),
308		(R)-2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	566	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,51 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 4H), 6,99-6,92 (m, 2H), 5,06 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H),
309		(S)-2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	512	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,03 (s, 1H), 9,30 (t, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,73 (d, 2H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,59-1,54 (m, 1H),
310		2-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)nicotinamida	454, 0,	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,36 (t, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,49-8,47 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,26-8,24 (m, 2H), 8,08 (br, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,74 (d, 2H), 4,51 (d, 2H),
311		2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-5-ciano-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)nicotinamida	494, 2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9,18-9,16 (m, 1H), 8,72-8,70 (m, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,37-8,32 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 4H), 7,50-7,48 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,58 (s, 2H),
312		2-(4-(5-aminopirazin-2-il)bencilamino)-5-ciano-N-((5-fluoropiridin-3-il)metil)nicotinamida	455, 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,42-9,34 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,49-8,45 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 4,71 (d, 2H), 4,51 (d, 2H),

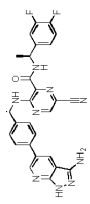
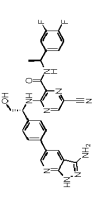
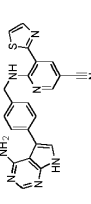
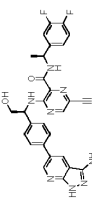
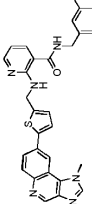
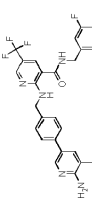
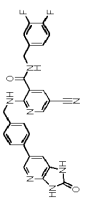
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
313		2-(4-(2-aminopiridin-3-iloxi)benzilamino)-5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	487	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,18 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,76 (br-s, 2H), 4,72 (d, 2H), 4,51 (d, 2H),
314		2-(4-(6-aminopirimidin-4-iloxi)benzilamino)-5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	488,1	¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ 9,19 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,03-7,19 (m, 5H), 6,74(t, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,99(s, 2H), 4,76 (d, 2H), 4,52 (d, 2H),
315		(S)-3-(4-(4-amino-7H-pirrolol[2,3-d] pirimidin-5-il)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	525,9	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 11,81 (br.s., 1H), 9,68(t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,61 - 8,75 (m, 1H), 8,00 - 8,13 (m, 1H), 7,45 (ddd, J = 2,08, 7,84, 11,99 Hz, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 5H), 7,13 - 7,23 (m, 2H), 6,03 (br.s., 1H), 5,05 (quin, J = 7,37 Hz, 1H), 4,55 - 4,78 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
316		(S)-3-(4-(4-amino-7-(3-(dimetilamino)propil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	611,0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,73 - 8,79 (m, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 1H), 7,31 - 7,58 (m, 7H), 7,27 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 6,06 (br, s., 1H), 5,12 (quin, J = 7,37 Hz, 1H), 4,65 - 4,85 (m, 2H), 4,20 (t, J = 6,99 Hz, 2H), 2,56 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 2,33 - 2,46 (m, 6H), 1,95 - 2,06 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
317		(S)-3-(4-(4-amino-7-(3-metoxipropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	597,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,72 - 8,79 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,52 (ddd, J = 1,89, 7,93, 12,09 Hz, 1H), 7,30 - 7,46 (m, 6H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 6,10 (br, s., 1H), 5,13 (quin, J = 7,37 Hz, 1H), 4,65 - 4,85 (m, 2H), 4,21 (t, J = 7,18 Hz, 2H), 3,27 - 3,40 (m, 5H), 2,01 (quin, J = 6,70 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 7,18 Hz, 3H),
318		(S)-3-(4-(4-amino-7-(3-aminopropil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	582,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,27 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,45 (ddd, J = 2,08, 7,84, 11,99 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 7H), 7,21 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 5,99 (br, s., 1H), 4,99 - 5,12 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 1,89, 5,67 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,80 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,99 Hz, 2H), 1,88 (quin, J = 6,99 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
319		(S)-3-(4-(4-amino-7-(2-aminoetil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	568,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,52 (ddd, J = 2,08, 7,84, 11,99 Hz, 1H), 7,30-7,47 (m, 7H), 7,22-7,30 (m, 1H), 6,06 (br, s., 1H), 5,13 (quin, J = 7,37 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 2,45, 5,85 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 6,42 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,42 Hz, 2H), 1,49 - 1,57 (m, 3H)

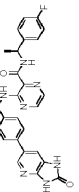
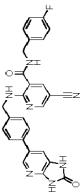
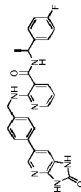
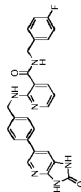
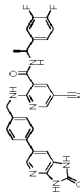
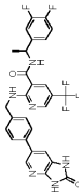
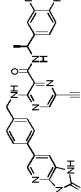
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
320		3-(4-(4-amino-7H-pirrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-5-yl)-6-cyano-N-(4-fluorophenyl)pyrazin-2-carboxamide	479,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,78 (br, s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,67 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (dt, J = 3,40, 5,29 Hz, 2H), 7,36 - 7,58 (m, 4H), 7,17 - 7,27 (m, 3H), 5,97 (br, s, 1H), 4,80 (d, J = 6,04 Hz, 2H).
321		2-(4-(4-amino-7H-pirrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-5-yl)-N-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)nicotinamide	521,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,77 (br, s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,91 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,17 - 7,28 (m, 3H), 5,96 (br, s, 2H), 4,77 (d, J = 6,04 Hz, 2H).
322		2-(4-(4-amino-7-(3-hidroxiopropil)-7H-pirrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-5-yl)-N-(4-fluorophenyl)-5-(trifluorometil)nicotinamida	579,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,92 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,09 - 8,18 (m, 1H), 7,63 - 7,80 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 6,04 (br, s, 1H), 4,77 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 5,10 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,99 Hz, 2H), 3,36 - 3,48 (m, 2H), 1,84 - 2,01 (m, 2H).
323		2-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-5-yl)-N-(4-fluorophenyl)-5-(trifluorometil)nicotinamida	535,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,51 (s, 1 H) 8,92 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=0,75 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,64 - 7,74 (m, 2 H) 7,37 - 7,49 (m, 4 H) 7,29 (s, 1 H) 7,21 (t, J=8,91 Hz, 2 H) 6,09 (br, s, 2 H) 4,77 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H)
324		2-(4-(4-amino-7-(2-hidroxi-etil)-7H-pirrol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-5-yl)-N-(4-fluorophenyl)-5-(trifluorometil)nicotinamida	565,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,95 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,58 - 7,77 (m, 4H), 7,40 - 7,54 (m, 4H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 4,80 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 5,48 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,48 Hz, 2H).
325		2-((6-(5-aminopirazin-2-yl)piridin-3-yl)metil)amino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	483,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,51 (s, 1 H) 8,93 (t, J=6,02 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 8,56 (d, J=18,57 Hz, 2 H) 8,37 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,96 (s, 2 H) 7,64 - 7,75 (m, 2 H) 7,22 (t, J=8,91 Hz, 2 H) 6,77 - 7,03 (m, 2 H) 4,76 (d, J=6,02 Hz, 2 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -63,32 (s, 3 F) - 78,50 (TFA, s, 6 F) - 122,48 (s, 1 F).
326		2-((6-(5-aminopirazin-2-yl)piridin-3-yl)metil)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	515,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 - 9,43 (m, 2 H) 8,86 (d, J=0,75 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,35 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,11 - 8,23 (m, 1 H) 7,91 - 8,06 (m, 2 H) 7,40 (dt, J=10,67, 8,60 Hz, 2 H) 7,20 (br, s, 1 H) 7,02 (br, s, 2 H) 4,76 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 4,45 (d, J=5,52 Hz, 2 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -63,11 (s, 3 F) - 78,50 (TFA, s, 6 F) - 143,06 - -142,80 (m, 1 F) - 145,55 - -145,26 (m, 1 F).

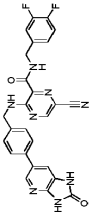
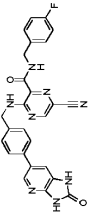
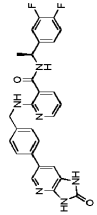
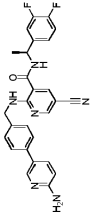
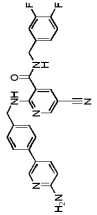
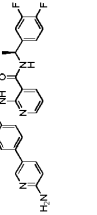
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
327		2-((6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)piridin-3-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzyl)nicotinamida	472,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,25 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 9,02 - 9,15 (m, 1H), 8,84 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,24 - 8,30 (m, 1H), 8,06 - 8,21 (m, 3H), 7,96 (dd, J = 2,26, 8,28 Hz, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 5,27, 7,53 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,45 (d, J = 5,77 Hz, 2H)
328		2-((6-(1H-pirrol-2-yl)pyridin-3-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobenzyl)nicotinamida	471,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,91 (br, s, 1H), 9,20 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,92 - 9,02 (m, 1H), 8,89 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 1,76, 5,02 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 2H), 7,13 - 7,22 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 5,02, 7,53 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,88, 3,39 Hz, 1H), 4,74 (br, s, 2H), 4,44 (d, 2H)
329		2-[4-(4-Amino-1H-pirazol-3-yl)-4-difluorobenzyl]-N-(3,4-difluorobenzyl)-5-trifluoromethyl-nicotinamida	554,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,56 (s, 1H), 9,36 (q, J = 5,29 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,19 - 8,23 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,34-7,53 (m, 4H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 4,79 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H)
330		2-[4-(4-Amino-7H-pirrol-2-yl)-4-difluorobenzyl]-N-(3,4-difluorobenzyl)-5-trifluoromethyl-nicotinamida	553,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,80 (br, s, 1H), 9,33 (td, J = 5,76, 14,92 Hz, 2H), 8,31 - 8,61 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,33-7,47 (m, 6H), 7,12-7,27 (m, 2H), 6,01 (br, s, 1H), 4,75 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,38 - 4,54 (m, 2H)
331		2-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol-2-yl)-4-difluorobenzyl)-N-(3,4-difluorobenzyl)-5-trifluoromethyl-nicotinamida	567,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,21 - 9,49 (m, 2H), 8,53 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,32 - 7,50 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,67 - 3,81 (m, 3H)
332		2-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-yl)-4-difluorobenzyl)-N-(3,4-difluorobenzyl)-5-trifluoromethyl-nicotinamida	568,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,29 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 8,24 - 8,54 (m, 2H), 8,12 - 8,24 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,22 - 7,47 (m, 5H), 7,02 - 7,19 (m, 1H), 4,63 - 4,82 (m, 2H), 4,38 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H)
333		2-(4-(4-amino-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrol-2-yl)-4-difluorobenzyl)-N-(3,4-difluorobenzyl)-5-trifluoromethyl-nicotinamida	597,9	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ CN) δ 9,10 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,72 (br, s, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,08-7,34 (m, 4H), 5,33 (br, s, 2H), 4,78 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,23-4,31 (m, 2H), 3,85 (t, J = 5,10 Hz, 2H), 3,57 (br, s, 1H)

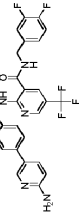
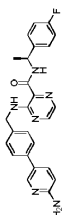
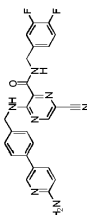
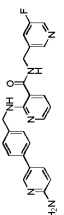
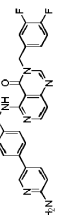
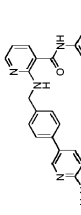
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
334		2-(4-(4-amino-7-(3-hidroxipropil)-7H-pirrol-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)-5-(trifluorometil)nicotinamida	611,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (td, J = 5,76, 15,30 Hz, 2H), 8,45 - 8,63 (m, 1H), 8,36 (d, J=2,27 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 - 7,48 (m, 7H), 7,19 (ddd, J=2,45, 4,15, 6,23 Hz, 1H), 6,16 (br, s, 1H), 4,75 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,99 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 1,80 - 2,03 (m, 2H)
335		2-(3-(5-(1H-pirrol-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)-isopropoxibencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	593,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,85(d, 1H), 11,34(s, 1H), 9,10 (t, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,68-4,67 (m, 3H), 4,39 (d, 2H), 1,29 (d, 6H),
336		2-((4-(5-(1H-pirrol-2-yl)-1H-pirrol-2-yl)-3-b)piridin-3-il)piridin-2-il)metilamino)-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	536,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃) δ: 8,53 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,18-7,15 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,47 (s, 2H),
337		2-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol-2-yl)-3-d)pirimidin-6-il)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	535,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,53 (s, 1 H)8,95 (t, J=5,90 Hz, 1 H)8,55 (s, 1 H)8,40 (d, J=2,01 Hz, 1 H)8,18 (s, 1 H)7,63 - 7,77 (m, 2 H)7,37 - 7,61 (m, 5 H)7,22 (t, J=8,91 Hz, 2 H)6,71 (s, 1 H)4,80 (d, J=5,77 Hz, 2 H)3,70 (s, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -58,96 (s, 3 F)-73,45 (TFA, S, 1 F), -118,16 (s, 1 F),
338		2-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol-2-yl)-3-d)pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida	536,90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,27 (s, 1 H)8,91 (t, J=5,77 Hz, 1 H)8,49 - 8,60 (m, 2 H)8,41 - 8,47 (m, 2 H)8,10 (dd, J=9,16, 4,14 Hz, 1 H)7,82 (td, J=8,78, 3,01 Hz, 1 H)7,61 (s, 1 H)7,36 - 7,53 (m, 4 H)4,80 (d, J=5,77 Hz, 2 H)3,74 - 3,88 (m, 3 H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -63,24 (s, 3 F)-78,50 (TFA, s, 4 F)-136,53 (s, 1 F),
339		(S)-3-((4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol-2-yl)-3-d)pirimidin-5-il)ciclohexil)metil)amino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	546,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,37 - 9,53 (m, 1 H)9,31 (d, J=8,28 Hz, 1 H)8,72 (s, 1 H)8,20 (s, 1 H)6,98 - 7,63 (m, 7 H)5,04 - 5,21 (m, 1 H)3,63 - 3,75 (m, 3 H)3,54 (d, J=6,78 Hz, 2 H)1,97 (br, s, 2 H)1,42 - 1,83 (m, 8 H)1,17 - 1,37 (m, 2H);
340		(S)-3-((4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol-2-yl)-3-d)pirimidin-6-il)ciclohexil)metil)amino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	546,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,39 - 9,55 (m, 1 H)9,25 - 9,36 (m, 1 H)8,65 - 8,78 (m, 1 H)8,19 (s, 1 H)7,59 - 8,03 (m, 2 H)7,50 (d, J=9,54 Hz, 1H)7,32 - 7,43 (m, 1 H)7,27 (br, s, 1 H)6,58 (br, s, 1 H)5,01 - 5,23 (m, 1 H)3,47 - 3,77 (m, 5 H)3,37 - 3,46 (m, 1H)2,85 - 2,99 (m, 1 H)1,99 (br, s, 2 H)1,43 - 1,91 (m, 9 H),

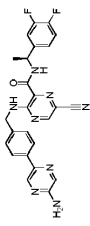
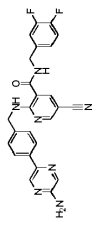
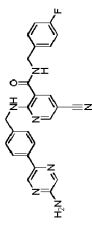
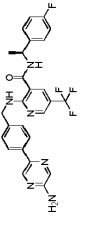
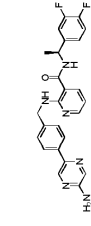
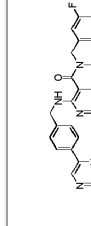
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
341		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tofen-2-yl)methyl)amino)-5-(N-(3-(dimetilamino)propil)sulfamoi)-N-metilnicotinamida	554,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,60 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,48 (t, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,62-1,58 (m, 2H)
342		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tofen-2-yl)methyl)amino)-5-(N-(2-hidroxietil)sulfamoi)-N-metilnicotinamida	513,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,32 (t, 1H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (br, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,90 (d, 2H), 4,70 (t, 1H), 3,35-3,29 (m, 2H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,76 (d, 3H),
343		2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tofen-2-yl)methyl)amino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(N-(2-hidroxietil)sulfamoi)nicotinamida	625,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,46 (t, 1H), 9,31 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,89 (br, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,18 (br, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,90 (d, 2H), 4,72 (t, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H),
344		5-(N-(2-aminoetil)sulfamoi)-2-((5-(4-aminoquinazolin-6-yl)tofen-2-yl)methyl)amino)-N-metilnicotinamida	512,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,46-9,35 (m, 3H), 8,87 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,79-7,73 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,92 (d, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,77 (d, 3H),
345		(S)-2-((5-(4-amino-7-cidobutil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-yl)tofen-2-yl)methyl)amino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	542,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,84 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,25 (br, 2H), 5,15-5,11 (m, 2H), 4,78 (d, 2H), 2,36-2,35 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,46-1,44 (d, 3H),
346		(S)-2-(4-(4-amino-7-cidobutil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-yl)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	536,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,48 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 3H), 5,40-5,34 (m, 1H), 5,19 (q, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,66-2,55 (m, 4H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,56 (d, 3H),
347		3-amino-6-(4-((5-ciano-3-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoi)piridin-2-ilamino)metil)fenil)-N-(2,3-dihidroxipropil)pirazin-2-carboxamida	585,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,36 (t, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,77 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,45-7,37 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 5,78 (br, 2H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,45-3,27 (m, 4H), 1,46 (d, 3H),
348		5-(4-((3-(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	520,0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9,45 (br, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61-7,52 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H), 7,14 (dt, 1H), 5,02 (d, 1H), 3,42 (s, 2H),
349		5-(4-((3-(5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	519,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,19 (dd, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,85 (s, 2H),

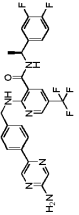
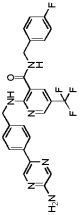
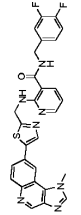
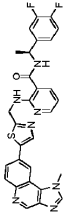
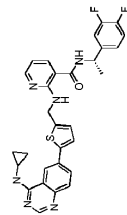
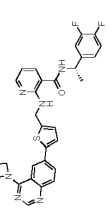
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
350		3-((R)-1-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)fenil)etilamino)-6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	540,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,03 (s, 1H), 9,81 (d, 1H), 9,41 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,27 (br, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,33-5,25 (m, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 6H),
351		3-((R)-1-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)fenil)-2-hidroxi-etilamino)-6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	556,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,64 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 5,38 (t, 1H), 5,23 (q, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 1,61 (d, 3H),
352		6-(4-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-yl)benzilamino)-5-(1,2,4-tiazol-2-yl)nicotinonitrilo	425,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,68 (s, 1H), 10,17-10,14 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 7H), 4,93 (d, 2H),
353		3-((S)-1-(4-(3-amino-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-yl)fenil)-2-hidroxi-etilamino)-6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	556,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,65 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 5,38 (t, 1H), 5,21 (q, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 1,60 (d, 3H),
354		N-((5-fluoropiridin-3-yl)metil)-2-((5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-yl)fiofen-2-ilmetil)amino)nicotinamida	524,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,16 (t, J = 6,30 Hz, 0H), 9,15 (s, 1H), 8,74 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,47 (d, J=2,64 Hz, 1H), 8,44 (t, J = 1,70 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 1,89, 4,91 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,89, 7,55 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,10, 8,60 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 1,80, 2,70, 9,82 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,37 (s, 3H),
355		2-(4-(6-amino-5-metilpiridin-3-yl)benzilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	528,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,35 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 9,26 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,34 (d, J=227 Hz, 1H), 8,09 (d, J=2,27 Hz, 1H), 7,54 (d, J=227 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,30 - 7,45 (m, 4H), 7,14 - 7,24 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H),
356		5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-yl)benzilamino)nicotinamida	512,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,37 (br, s, 1H), 10,92 (br, s, 1H), 9,38 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,26 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 3H), 7,08 - 7,24 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,52 Hz, 2H),

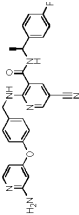
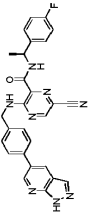
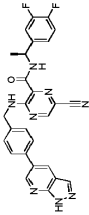
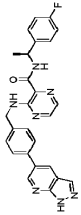
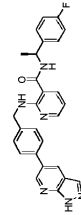
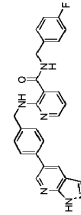
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
357		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benclamino)pirazin-2-carboxamida	484,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,36 (br, s, 1H), 10,91 (br, s, 1H), 9,13 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 9,07 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,34 - 7,50 (m, 5H), 7,14 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 5,12 (quin, J = 7,27 Hz, 1H), 4,57-4,76 (m, 2H), 1,51 (d, J = 7,18 Hz, 3H),
358		5-ciano-N-(4-fluorobencil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benclamino)nicotinamida	494,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,41 (br, s, 1H), 9,26 (br, s, 1H), 8,57 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 7,27-7,42 (m, 5H), 7,15 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,42 (s, 2H),
359		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benclamino)nicotinamida	483,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,28 (br, s, 1H), 8,82 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,63 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,53 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,26 - 7,47 (m, 5H), 7,13 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 4,89, 7,40 Hz, 1H), 5,11 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,49 - 4,72 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
360		N-(4-fluorobencil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benclamino)nicotinamida	469,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,29 (br, s, 2H), 9,09 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,77 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,38, 4,64 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,51, 7,78 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,21 - 7,47 (m, 5H), 7,14 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 4,89, 7,65 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,52 Hz, 2H),
361		(S)-5-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benclamino)nicotinamida	526,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,36 (br, s, 1H), 10,92 (br, s, 1H), 9,30 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,45 (ddd, J = 1,88, 7,97, 11,73 Hz, 1H), 7,27 - 7,41 (m, 4H), 7,10 - 7,27 (m, 1H), 5,07 (quin, J = 6,96 Hz, 1H), 4,58 - 4,78 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
362		(S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benclamino)-5-(trifluorometil)nicotinamida	569,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,36 (br, s, 1H), 10,91 (br, s, 1H), 9,19 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,17-7,27 (m, 1H), 5,10 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,61 - 4,78 (m, 2H), 1,47 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
363		(S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benclamino)pirazin-2-carboxamida	527,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,37 (br, s, 1H), 10,92 (br, s, 1H), 9,74 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,32 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 1,76, 7,91, 11,92 Hz, 1H), 7,31-7,45 (m, 4H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 5,11 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,63-4,79 (m, 2H),

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				1,51 (d, J = 7,03 Hz, 3H), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,37 (br, s., 1H), 10,92 (br, s., 1H), 9,79 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,58 (t, J = 6,27 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,28 - 7,48 (m, 5H), 7,05 - 7,23 (m, 1H), 4,73 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,02 Hz, 2H),
364		6-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)bencilamino)pirazin-2-carboxamida	513,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,37 (br, s., 1H), 10,92 (br, s., 1H), 9,83 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,57 (t, J = 6,15 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,28 - 7,49 (m, 5H), 7,13 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,02 Hz, 2H),
365		6-ciano-N-(4-fluorobencil)-3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)bencilamino)pirazin-2-carboxamida	495,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,37 (br, s., 1H), 10,92 (br, s., 1H), 9,83 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,57 (t, J = 6,15 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,28 - 7,49 (m, 5H), 7,13 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,02 Hz, 2H),
366		(S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)bencilamino)nicotinamida	501,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,36 (br, s., 1H), 10,91 (br, s., 1H), 8,83 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,61 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,51, 4,77 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,63, 7,65 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,31 - 7,48 (m, 5H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 4,77, 7,53 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 2H), 1,44 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
367		(S)-2-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	485,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,51, 8,53 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,33 - 7,46 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 6,50 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,06 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,56 - 4,73 (m, 2H), 1,44 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
368		2-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	471,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,35 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,25 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,51, 8,53 Hz, 1H), 7,45 - 7,55 (m, J = 8,28 Hz, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,27 - 7,35 (m, J = 8,28 Hz, 2H), 7,08 - 7,23 (m, 1H), 6,50 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,52 Hz, 2H),
369		(S)-2-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	460,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,25, 4,77 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,38, 7,66 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,26, 8,53 Hz, 1H), 7,45 - 7,51 (m, J = 8,03 Hz, 2H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, J = 8,03 Hz, 2H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 4,89, 7,66 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,09 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,51 - 4,66 (m, 2H), 1,44

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				(d, J = 7,03 Hz, 3H), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,26 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,51, 8,53 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 1H), 6,50 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,52 Hz, 2H),
370		2-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-N-(3,4-difluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	514,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,12 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 9,03 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,51, 8,53 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 5,52, 8,53 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,11 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,54 - 4,69 (m, 2H), 1,49 (d, J = 7,03 Hz, 3H),
371		(S)-3-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	443,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,57 (t, J = 6,27 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,51, 8,53 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,29 - 7,42 (m, 4H), 7,11 - 7,21 (m, 1H), 6,50 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,27 Hz, 2H),
372		3-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-6-ciano-N-(3,4-difluorobencil)pirazin-2-carboxamida	472,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,13 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,67 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,51, 4,77 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,51, 7,78 Hz, 1H), 7,57 - 7,74 (m, 2H), 7,41 - 7,56 (m, J = 8,28 Hz, 2H), 7,23 - 7,39 (m, J = 8,03 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 4,77, 7,53 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 5,77 Hz, 2H),
373		2-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-N-(5-fluoropiridin-3-il)metil)nicotinamida	429,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,38, 8,66 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,28 Hz, 3H), 7,28 - 7,45 (m, 3H), 7,16 - 7,26 (m, 1H), 6,65 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,52 Hz, 2H),
374		5-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-3-(3,4-difluorobencil)piridol[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	470,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,37 (t, J = 5,40 Hz, 1H), 8,21 (br s, 0H), 8,20 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,53 Hz, 1H), 7,59 - 7,76 (m, 3H), 7,42 - 7,55 (m, J = 8,03 Hz, 2H), 7,27 - 7,41 (m, J = 8,03 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 6,67 (dd, J = 4,89, 7,40 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,52 Hz, 2H),
375		2-(4-(6-aminopiridin-3-il)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)nicotinamida	414,0	

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
376		(S)-3-(4-(5-aminopirazin-2-il)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	486,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,32 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,50 (ddd, J = 1,76, 7,91, 11,92 Hz, 1H), 7,30-7,44 (m, 3H), 7,20-7,28 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,11 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,59 - 4,78 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
377		2-(4-(5-aminopirazin-2-il)benzilamino)-5-ciano-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida	471,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,36 (br, s, 1H), 9,26 (br, s, 1H), 8,57 (br, s, 1H), 8,45 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 8,39 (br, s, 1H), 7,93 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,28 - 7,47 (m, 4H), 7,09 - 7,24 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H).
378		2-(4-(5-aminopirazin-2-il)benzilamino)-5-ciano-N-(4-fluorobencil)nicotinamida	453,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,40 (t, J = 5,02 Hz, 1H), 9,24 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,26 - 7,44 (m, 4H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 6,52 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 4,52 Hz, 2H).
379		(S)-2-(4-(5-aminopirazin-2-il)benzilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	510,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,20 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,78-7,88 (m, J = 8,28 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 5,77, 8,53 Hz, 2H), 7,26 - 7,36 (m, J = 8,28 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,78 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 5,12 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,59 - 4,76 (m, 2H), 1,47 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
380		(S)-2-(4-(5-aminopirazin-2-il)benzilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)nicotinamida	460,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,63, 4,64 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,63, 7,65 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,34-7,47 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 4,77, 7,53 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,10 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 4,52 - 4,69 (m, 2H), 1,44 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
381		5-(4-(5-aminopirazin-2-il)benzilamino)-3-(3,4-difluorobencil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	471,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,07 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,50 (ddd, J = 2,01, 7,78, 11,29 Hz, 1H), 7,31-7,46 (m, 3H), 7,14-7,27 (m, 1H), 6,65 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,71 (d, J = 5,77 Hz, 2H).

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
382		(S)-2-(4-(5-aminopirazin-2-yl)bencilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	528,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,35 - 7,49 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,13 - 7,27 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,10 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 4,55 - 4,79 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,03 Hz, 3H).
383		2-(4-(5-aminopirazin-2-yl)bencilamino)-N-(4-fluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	496,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (t, J = 6,53 Hz, 1H), 9,30 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,26-7,45 (m, 4H), 7,15 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,77 Hz, 2H).
384		N-(3,4-Difluorobencil)-2-[[5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-yl)-tiazol-2-ilmetil]-amino]-nicotinamida	542,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,95 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,31-8,33 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 1,70, 4,72 Hz, 1H), 8,07-8,11 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 4,72, 7,74 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H).
385		N-[(S)-1-(3,4-Difluorofenil)-etil]-2-[[5-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-yl)-tiazol-2-ilmetil]-amino]-nicotinamida	556,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 - 8,26 (m, 1H), 8,15 - 8,18 (m, 1H), 8,11 - 8,15 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 1,89, 8,69 Hz, 1H), 7,33 - 7,55 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,15 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 4,36 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,18 Hz, 3H).
386		2-[5-(4-Ciclopropilamino-quinazolin-6-yl)-tiofen-2-ilmetil]-amino]-N-[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-nicotinamida	557,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,79 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,66 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 2H), 7,15 (dt, J = 2,27, 4,15 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,03 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 3,28 (dt, J = 3,97, 7,27 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 0,84 - 0,97 (m, 2H), 0,76 - 0,84 (m, 2H).
387		2-[[5-(4-Azetidin-1-il-quinazolin-6-yl)-tiofen-2-ilmetil]-amino]-N-[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-nicotinamida	557,3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (t, J = 5,29 Hz, 1H), 8,11 - 8,19 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,78 Hz, 1H), 7,24 - 7,42 (m, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J = 3,40 Hz, 1H), 6,63 (dd, J =

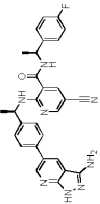
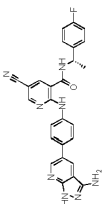
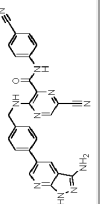
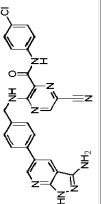
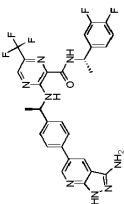
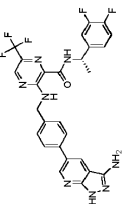
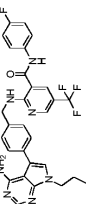
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				4,91, 7,93 Hz, 1H), 4,93-5,21 (m, 2H), 4,74 (d, J=4,53 Hz, 2H), 2,44 - 2,54 (m, 4H), 1,23 - 1,46 (m, 3H)
388		N-(3,4-Difluoro-benzil)-2-((E)-3-[1-[4-(2-metoxi-etilcarbamoi)-3,5-dimetil-1H-pirol-2-il]-meth-(Z)-iden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-alilamino)-nicotinamida	483,2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ CN) δ 9,13 (t, J = 4,91 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,12 - 8,23 (m, 1H), 7,83 (d, J = 5,67 Hz, 1H), 7,29 - 7,54 (m, 5H), 6,97 - 7,14 (m, 4H), 6,18 (dd, J = 2,27, 6,04 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 5,11 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,88 (br, s., 2H), 4,70 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 1,40 - 1,58 (m, 3H),
389		[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-Ciano-3-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-benzilamino]pirazin-2-carboxílico	493,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,63 (br, s., 1H), 9,73 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 9,24 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 4H), 7,02 - 7,14 (m, 2H), 4,99 - 5,14 (m, 1H), 4,68 (d, J = 4,53 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
390		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-Ciano-3-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-benzilamino]pirazin-2-carboxílico	511,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,63 (s, 1H), 9,70 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,1 - 7,52 (m, 5H), 5,06 (quin, J = 7,27 Hz, 1H), 4,57-4,78 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
391		[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-[4-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-benzilamino]pirazin-2-carboxílico	468,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,69 (br, s., 1H), 9,01 - 9,23 (m, 2H), 8,81 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,39 - 7,52 (m, 4H), 7,14 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 5,13 (quin, J = 7,18 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
392		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-benzilamino]nicotinamida	467,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,62 (s, 1H), 8,71 - 8,80 (m, 2H), 8,59 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 4H), 7,07 (tt, J = 3,02, 9,06 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 5,06 (quin, J = 7,08 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
393		2-(4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzilamino)-N-(4-fluorobenzil)nicotinamida	453,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,69 (br, s., 1H), 9,10 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 8,74-8,86 (m, 2H), 8,44 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,13 - 8,23 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 1,70, 7,74 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 5,67, 8,69 Hz, 2H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 4,91, 7,55 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2H)

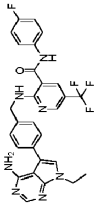
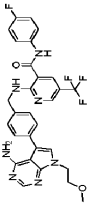
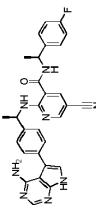
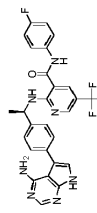
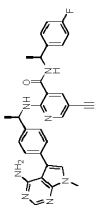
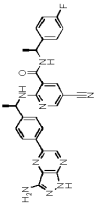
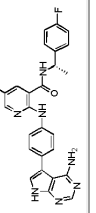
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
394		N-[(S)-1-(3,4-Difluoro-fenil)-etil]-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino]-5-trifluorometil-nicotinamida	552,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,70 (br, s., 1H), 9,22 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,89 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,29 - 7,56 (m, 4H), 7,24 (br, s., 1H), 5,12 (t, J = 6,99 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
395		5-Ciano-N-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino]-nicotinamida	509,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,69 (br, s., 1H), 9,33 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,30 - 7,53 (m, 4H), 7,18 - 7,28 (m, 1H), 5,09 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,18 Hz, 3H)
396		5-Ciano-N-(3,4-difluoro-bencil)-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino]-nicotinamida	496,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,70 (br, s., 1H), 9,42 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,27 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 1,89, 6,42 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,33 - 7,50 (m, 4H), 7,20 (ddd, J = 1,89, 4,25, 6,33 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 5,67 Hz, 2H)
397		5-Ciano-N-(4-fluoro-bencil)-2-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-bencilamino]-nicotinamida	477,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,63 (br, s., 1H), 9,38 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,18 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,69-8,79 (m, 1H), 8,52 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 4H), 7,03-7,14 (m, 2H), 4,69 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 5,67 Hz, 2H)
398		(S)-3-(4-(4-amino-7-(2-(dimetilamino)etil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	597,0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,46 - 7,58 (m, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 5H), 7,27 (d, J = 4,15 Hz, 1H), 5,12 (quin, J = 7,46 Hz, 1H), 4,64 - 4,86 (m, 2H), 4,28 (t, J = 6,42 Hz, 2H), 2,75 (br, s., 1H), 2,25 (s, 6H), 1,52 (d, J = 7,18 Hz, 3H), 1,09 - 1,29 (m, 2H)
399		3-((R)-1-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)etilamino)-6-ciano-N-(S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	554,47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 9,40 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (td, J = 2,20, 4,14 Hz, 1H), 5,33 - 5,41 (m, 1H), 5,14 (quin, J = 7,53 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,54 (dd, J = 7,03, 18,32 Hz, 6H)
400		(S)-3-(4-(3-amino-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	539,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,87 - 7,99 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 1H), 7,24-7,39 (m, 5H), 7,14-7,24 (m, 1H), 5,06 (t, J = 7,37 Hz, 1H),

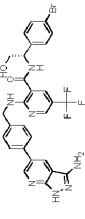
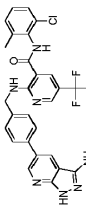
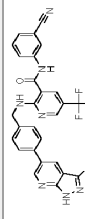
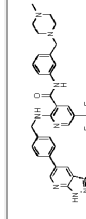
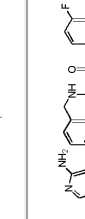
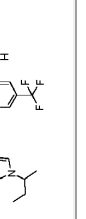
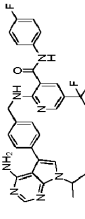
Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				4,69 (br, s., 2H), 1,45 (d, J = 6,80 Hz, 6H)
401		(S)-3-(4-(8-amino-3-metilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)bencilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	539,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s, 1H), 9,29 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,68 (d, J = 5,67 Hz, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 7,24 - 7,37 (m, 1H), 7,13 - 7,24 (m, 1H), 7,01 (d, J = 5,67 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,72 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,18 Hz, 6H)
402		3-((R)-1-(4-(4-amino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)etilamino)-6-ciano-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	539,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,84 (br, s., 1H), 9,80 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 9,39 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,34 - 7,58 (m, 8H), 7,24-7,32(m, 1H), 5,37(quin, J = 7,08 Hz, 1H), 5,07 - 5,20 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
403		(R)-2-(1-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)etilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	549,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,03 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,53 (d, J=1,13 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,27Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 5,49 (quin, J = 6,99 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
404		2-(4-(4-amino-7-(4-hidroxibutil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	594,0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,87 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 - 8,40 (m, 2H), 7,56 - 7,70 (m, 3H), 7,30 - 7,49 (m, 5H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 4,73 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,12 - 4,28 (m, 2H), 3,27 - 3,41 (m, 2H), 1,78 (quin, J = 7,27 Hz, 2H), 1,24 - 1,43 (m, 2H)
405		2-(4-(4-amino-7-(2-hidroxil-2-metilpropil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	593,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,88 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27 - 8,41 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 5,29, 9,06 Hz, 3H), 7,32 - 7,49 (m, 5H), 7,15 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,06-4,19 (m, 2H), 1,03 (s, 6H)
406		2-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-cloro-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	541,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,85 - 8,89 (m, 1H), 8,78 - 8,80 (m, 1H), 8,56 - 8,58 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,78 - 7,80 (m, 1H), 7,59 - 7,62 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,08 - 7,15 (m, 2H), 5,20 - 5,28 (m, 1H), 4,91 (br, s., 2H), 1,60 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
407		2-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	525,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,85 (m, 1H), 8,77 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,26 - 8,27 (m, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 5H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 5,16 - 5,25 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,28 Hz, 3H)
408		2-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-metil-bencilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-nicotinamida	520,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,49 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 2H), 7,39 - 7,46 (m, 3H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 3H), 5,15 - 5,23 (m, 1H), 4,76 (br, s., 2H), 2,29 (br, s., 3H), 1,56 (d, J

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
				= 7,03 Hz, 3H)
409		(S)-3-(4-(6-aminopyridazin-3-yl)benzylamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	486,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,35 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (br, s, 2H), 8,34 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,43 - 7,58 (m, 4H), 7,38 (td, J = 8,50, 10,60 Hz, 1H), 7,27 (br, s, 1H), 5,12 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 2,51, 5,77 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
410		(S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-(4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)benzylamino)pirazin-2-carboxamida	524,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,26 (br, s, 1H), 9,76 (t, J = 6,02 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,68 - 8,83 (m, 2H), 8,43 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,62 - 7,78 (m, 2H), 7,52 (ddd, J = 2,13, 7,91, 12,05 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,38 (td, J = 8,41, 10,79 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 1,76, 4,20, 8,35 Hz, 1H), 5,12 (td, J = 7,18, 15,00 Hz, 1H), 4,65 - 4,83 (m, 2H), 2,53 - 2,54 (m, 3H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
411		[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-((R)-1-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-yl)-fenil]-etilamino)-6-ciano-pirazin-2-carboxilico	540,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,81 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 9,39 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 3H), 7,40 (td, J = 8,53, 10,79 Hz, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,31 (quin, J = 6,90 Hz, 1H), 5,15 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
412		2-((R)-1-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-yl)-fenil]-etilamino)-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	536,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,94 - 9,03 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,65 - 7,75 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 5,42 (quin, J = 6,90 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 6,78 Hz, 3H)
413		3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)benzylamino)-6-ciano-N-(3,4-difluorobencil)-N-metilpirazin-2-carboxamida	525,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) (dos conformeros observados) δ 12,01 (br, s, 1H), 8,62 - 8,69 (m, 1H), 8,61 (s, 0,48H), 8,56 (s, 0,52H), 8,47-8,55 (m, 1H), 8,37 (t, J = 2,27 Hz, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,31 - 7,52 (m, 4H), 7,19 - 7,27 (m, 0,47H), 7,09 - 7,19 (m, 0,53H), 5,61 (br, s, 2H), 4,71 (d, 0,95H), 4,70 (s, 0,96H), 4,66 (d, 1,05H), 4,54 (s, 1,04H), 2,97 (s, 1,54H), 2,93 (s, 1,46H)
414		(S)-3-(4-(3-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)benzylamino)-6-ciano-N-(2-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	539,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,56 - 7,65 (m, 2H), 7,52 (ddd, J = 2,01, 7,78, 12,05 Hz, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 5,05 - 5,22 (m, 1H), 4,73 (t, J = 5,65 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,28 Hz, 3H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
415		[(S)-1-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida del ácido 3-[(R)-1-[6-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-il]-etilamino]-6-ciano-pirazin-2-carboxílico	541,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,10 - 9,13 (m, 1H), 9,07 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,85 - 8,87 (m, 1H), 8,74 - 8,76 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 - 8,15 (m, 1H), 7,98 - 8,02 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 5,40 - 5,48 (m, 1H), 5,17-5,26 (m, 1H), 1,71 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
416		2-[(R)-1-[6-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-3-il]-etilamino]-5-ciano-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-nicotinamida	522,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,02 - 9,05 (m, 1H), 8,84 - 8,88 (m, 1H), 8,74 - 8,78 (m, 1H), 8,68 - 8,69 (m, 1H), 8,42 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,06 - 7,13 (m, 2H), 5,45 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,18 - 5,27 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
417		(R)-3-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzilamino)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)pirazin-2-carboxamida	526,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,77 (t, 1H), 9,35 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 5,17 - 5,08 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 1,52 (d, 3H)
418		2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzilamino)-N-(2-ciano-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	547,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 3H), 4,84 (s, 2H)
419		2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzilamino)-N-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	570,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,60 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,19 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,47 (s, 2H)
420		(S)-6-ciano-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3-(4-(3-pivalamido-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzilamino)pirazin-2-carboxamida	609,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,31 (br, s, 1H), 10,08 (br, s, 1H), 9,76 (br, t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,31 (br, d, J = 8,30 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,42 - 7,57 (m, 1H), 7,37 (td, J = 8,50, 10,58 Hz, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 5,12 (quin, J = 7,27 Hz, 1H), 4,65 - 4,83 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H)
421		(R)-3-(1-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)etilamino)-N-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida	536,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,42 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 8,67 - 8,77 (m, 2H), 8,46 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 7,73 - 7,84 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,17 - 7,29 (m, 2H), 5,37 (quin, J = 6,89 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 6,80 Hz, 3H)
422		2-[(R)-1-[4-(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-fenil]-etilamino]-N-(4-fluorofenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	536,3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 10,27 (br, s, 1H), 8,75 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,51 - 8,54 (m, 1H), 8,41 - 8,43 (m, 1H), 8,33 - 8,36 (m, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 4H), 7,55 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 5,43 - 5,51 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7,03 Hz, 3H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
423		2-((R)-1-[4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)-fenil]-etb)lanunof-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-nicotinamida	521,4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 - 8,86 (m, 1H), 8,77 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 5,39 - 5,45 (m, 1H), 5,16 - 5,25 (m, 1H), 1,54 - 1,60 (m, 6H)
424		(S)-2-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)fenilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	493,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,99 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 5,22-5,14 (m, 1H), 1,51 (d, 3H)
425		3-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-6-ciano-N-(4-cianofenil)pirazin-2-carboxamida	487,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,02 (s, 1H), 9,61 (t, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,81 (d, 2H)
426		3-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(4-clorofenil)-6-cianopirazin-2-carboxamida	495,9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ: 9,75-9,63 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,77 (d, 2H)
427		3-((R)-1-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)fenil)etilamino)-N-((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida	583,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,01 (br, s, 1H), 9,58 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,54 (ddd, J = 2,01, 8,03, 12,05 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,40 (td, J = 8,47, 10,67 Hz, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 5,62 (br, s, 2H), 5,31 (quin, J = 6,96 Hz, 1H), 5,17 (quin, J = 7,22 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 7,30 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 7,30 Hz, 3H)
428		(S)-3-(4-(3-amino-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-5-yl)bencilamino)-N-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida	569,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,01 (br, s, 1H), 9,53 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,52 (ddd, J = 1,88, 7,97, 11,98 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,38 (td, J = 8,47, 10,67 Hz, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 1H), 5,61 (br, s, 2H), 5,14 (quin, J = 7,28 Hz, 1H), 4,66 - 4,81 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,28 Hz, 3H)
429		2-(4-(4-amino-7-propil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-yl)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	564,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (s, 1H), 8,85 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 5,99 (br, s, 1H), 4,70 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 7,18 Hz, 2H), 1,73 (sxt, J = 7,25 Hz, 2H), 0,78 (t, J = 7,37 Hz, 3H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
430		2-(4-(4-amino-7-ethyl-7H-pirrolo[2,3-d]piridin-5-yl)benzilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	550,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,91 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,12 - 8,16 (m, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 2H), 7,43 (s, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 6,03 (br, s., 1H), 4,77 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,18 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,18 Hz, 3H)
431		2-(4-(4-amino-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-yl)benzilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	580,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,92 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 1H), 7,65 - 7,76 (m, 2H), 7,38 - 7,51 (m, 4H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 2H), 6,12 (br, s, 1H), 4,78 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 5,29 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,48 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H)
432		2-((R)-1-[4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-yl)-fenil]-etilamino)-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-nicotinamida	521,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,85 (br, s., 1H), 9,45 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,49 - 8,51 (m, 1H), 8,47 - 8,49 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,10 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,31 - 5,40 (m, 1H), 5,00 - 5,09 (m, 1H), 1,44 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
433		2-((R)-1-[4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-yl)-fenil]-etilamino)-N-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-nicotinamida	536,7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,85 (br, s., 1H), 10,47 (s, 1H), 8,95 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 0,75; 2,26 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 7,50 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 2H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 5,42 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
434		2-((R)-1-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-yl)-fenil]-etilamino)-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-nicotinamida	535,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,45 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,47 - 8,51 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 7H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 5,31 - 5,39 (m, 1H), 5,01 - 5,09 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,44 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
435		2-((R)-1-[4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-yl)-fenil]-etilamino)-5-ciano-N-((S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-nicotinamida	522,3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,51 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,76 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 5,65; 8,41 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 8,91 Hz, 2H), 5,36 (quin, J = 6,84 Hz, 1H), 5,13 (quin, J = 7,03 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
436		(S)-2-(4-(4-amino-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-yl)fenilamino)-5-ciano-N-(1-(4-fluorofenil)etil)nicotinamida	493,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,77 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,49-7,42 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,00 (br, 2H), 5,20-5,17 (m, 1H), 5,50 (d, 3H)

Ej. No.	Estructura	Nombre químico	ESI-MS (M+H)	¹ H NMR
437		(S)-2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(1-(4-bromofenil)-2-hidroxiel)-5-(trifluorometil)nicotinamida	625,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,65 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 5,13 (t, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,86-3,84 (m, 2H)
438		2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(2-cloro-6-nietilfenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	551,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,65 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,32 (s, 3H)
439		2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(3-cianofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	528,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,67 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 - 8,38 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55-7,50 (m, 4H), 4,62 (s, 2H)
440		2-(4-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)bencilamino)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	616,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,62 (d, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,26 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,20-3,03 (m, 4H), 2,81-2,65 (m, 7H)
441		2-(4-(4-amino-7-sec-butil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	577,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,43 (s, 1H), 8,85 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 5,10, 8,88 Hz, 2H), 7,24 - 7,49 (m, 5H), 7,14 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 5,95 (br, s, 1H), 4,53 - 4,86 (m, 3H), 1,66 - 1,87 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 0,65 (t, J = 7,37 Hz, 3H)
442		2-(4-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	563,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,44 (s, 1H), 8,86 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 - 8,38 (m, 2H), 7,57 - 7,71 (m, 3H), 7,34 - 7,48 (m, 5H), 7,15 (t, J = 8,69 Hz, 2H), 4,95 (quin, J = 6,70 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,67 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,80 Hz, 6H)
443		2-(4-(4-amino-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)bencilamino)-N-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	577,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,51 (br, s, 1H), 8,93 (br, s, 1H), 8,57 (br, s, 1H), 8,40 (br, s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (br, s, 3H), 7,39 - 7,62 (m, 5H), 7,22 (t, J = 8,50 Hz, 2H), 6,12 (br, s, 1H), 5,87 (t, J = 6,99 Hz, 1H), 4,86 - 5,13 (m, 4H), 4,78 (d, J = 4,91 Hz, 2H)

Ejemplo 444

Se realizó un ensayo de la cinasa PDK1 como sigue. Se expresaron la PDK1 (aminoácidos 51-359) y la AKT2 (aminoácidos 140-467 fusionados a PIFtda, aminoácidos EEQEMFRDFDYIADW) como proteínas de fusión marcadas con GST en N-terminal en células de insecto y se purificaron hasta homogeneidad. Se determinó la actividad enzimática en un ensayo acoplado de PDK1/AKT/FAM-crosstide y se determinó la fosforilación de FAM-crosstide mediante el protocolo estándar IMAP (Molecular Devices). Para los estudios de inhibición, los compuestos se titularon 4 veces en DMSO y se diluyeron 40 veces con tampón de ensayo (Tris HCl 10 mM pH 7,2; MgCl₂ 10 mM; Triton X-100 al 0,01 %; DTT 1 mM) que contiene PDK1, AKT2 y FAM-crosstide (concentraciones finales: PDK1 0,75 nM, AKT2 no fosforilada 10 nM y sustrato crosstide 100 nM). La reacción de cinasa se inició añadiendo ATP a una concentración final 40 μM de PDK1 y se incubó a 25 °C durante 30 minutos. Para detectar el producto de ensayo, la reacción de cinasa se combinó con Solución de unión progresiva (reactivo de unión progresiva 1:600, 50 % de tampón A, 50 % de tampón B, Molecular Devices) en una relación 1:3. Se incubó la mezcla durante 2 horas a 25 °C y se hizo un barrido de la placa en un Analizador AD con excitación a 485 nm y emisión a 530 nm. El valor "P" de polarización fluorescente se define por la ecuación que sigue. El valor "mP" se genera multiplicando el valor P para cada pocillo de reacción por un factor de 1000. El valor "ΔmP" para cada pocillo es el valor mP para ese pocillo menos el valor mP para el control negativo medio.

$$\text{Eq.: } P = (F_{\text{par}} - F_{\text{perp}}) / (F_{\text{par}} + F_{\text{perp}})$$

Donde "par" es la intensidad de fluorescencia paralela al plano de excitación; y "perp" es la intensidad de fluorescencia perpendicular al plano de excitación. Los valores ΔmP se representaron como una función de la concentración del compuesto y los datos se analizaron con un ajuste de 4-parámetros utilizando el software GraphPad Prism.

Los resultados de los ensayos *in vitro* se presentan en la Tabla 2.

Ejemplo 445

La determinación de las EC₅₀ para la inhibición de fosfo-akt (Thr308) se llevó a cabo tratando células PC-3 con los inhibidores en cuestión durante 2 horas, no en suero, utilizando entonces el kit ELISA fosfo-akt 308 de Meso Scale Discovery (MSD) para detectar los niveles de p-akt (Thr308).

Las células PC-3 se recogieron por tripsina y se contaron. Las células se colocaron en placas recubiertas de fondo plano, de 96 pocillos (placa de 15.000 células/pocillo en 100 μL de medio de cultivo (FBS al 10 %, 1X pen-strep) y se pusieron en un incubador durante la noche.

Los inhibidores en cuestión se almacenaron a 50 mM, después se diluyeron a 30 mM (4,8 μL de compuesto más 1,6 μL de DMSO) en DMSO al 100 %. Se realizaron diluciones al triple a partir de la solución stock 30 mM (4 μL en 8 μL de DMSO al 100 %). Se transfirieron alícuotas de 1,0 μL de la solución de inhibidor a medio SF (utilizando bloque de pocillos profundos).

Los pocillos control se prepararon como sigue. Para los controles altos de DMSO, se añadió 1,0 μL de DMSO al 100 % a 1,0 ml de SF. Para los controles bajos para células PC-3, se añadieron 5 μM de Wortmannin (10 μL de solución stock de Wortmannin 1 mM en 2 ml de medio SF. El medio sobrenadante se eliminó y la placa se sometió a transferencia. Se añadieron 100 μL de control/medio o de compuesto/medio a las células y se pusieron en incubador durante 2 horas. El medio sobrenadante se eliminó y la placa fue sometida a transferencia por adsorción. Se añadieron 55 μL del tampón de lisis completo MSD (10 mL de tampón de lisis Tris, 200 μL de inhibidor de la proteasa, 100 μL de inhibidor de fosfatasa I, y 100 μL de inhibidor de fosfatasa II). La placa se puso en un agitador de placas durante 60 minutos a 4 grados.

Las placas MSD se bloquearon durante 1 hora añadiendo 150 μL de solución de bloqueo (BSA al 3 %) a cada pocillo. Las placas MSD se lavaron 4X con TBST, y se transfirieron 50 μL del lisado a la placa MSD y se pusieron en el agitador de placas y se agitaron a 4 grados O/N, con agitación suave (velocidad 3,5). La placa se lavó 4X con TBST.

Para detección, se usó la siguiente solución de anticuerpo de detección: 1 mL de solución de bloqueo (solución stock de BSA al 3 %, BSA al 1 % final); 2 mL de TBST; y 91 μL de solución stock (0,33 μM) de anticuerpo de detección (concentración final 10 nM). Se añadieron 25 μL de solución de detección Ab a cada pocillo. La placa se selló y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, con agitación suave (velocidad 3,5). La placa se lavó 4 veces con TBST. Se añadieron 150 μL del tampón de lectura (5 mL 4x de tampón de lectura MSD + 15 mL de agua). Finalmente, la placa se leyó inmediatamente en el lector de placas MSD.

Materiales: PC-3 (cultivadas en medio F12K - Invitrogen cat n° 21127-030 más FBS al 10 % y 1X pen-strep); kit de fosfo-akt (Thr 308) de Mesoscale Discovery– cat n° K151DYD-1 (incluye placas MSD, tampón de lavado Tris, solución de bloqueo A, tampón de lectura, tampón de lisis Tris, inhibidor de proteasa, inhibidor de fosfatasa I, inhibidor de fosfatasa II y detección); Wortmannin - Calbiochem, cat n° 681675 (stock 1 mM, dividido en alícuotas y almacenado a -20 grados); y

placas recubiertas con Poli-L-Lisina de 96 pocillos - Becton Dickinson cat nº 35-4516 (almacenadas a temperatura ambiente).

Los resultados, incluyendo los resultados de los compuestos de referencia que no entran dentro del alcance reivindicado, se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
1.5	A	b
1.6	A	b
1.7	C	c
1.8	B	b
1.9	D	b
1.10	D	b
1.11	D	b
1.12	D	-
1.13	D	c
1.14	B	b
1.15	D	c
1.16	B	c
1.17	B	c
1.18	C	c
1.19	C	b
1.20	A	b
2.4	C	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
2.8	C	c
2.9	C	b
2.10	D	c
2.11	B	-
2.12	D	b
2.13.1	B	b
2.13.2	A	b
2.14	A	b
2.15	B	b
2.16	D	c
2.17	D	c
2.18	B	a
2.19	B	a
2.20	B	a
2.21	C	c
2.22	-	c
2.23	C	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
2.27	A	a
2.28	A	a
2.29	A	b
2.30	A	b
2.31	B	b
2.32	A	b
2.33	D	c
2.34	D	c
2.35	A	a
2.36	A	a
2.37	A	a
2.38	A	b
2.39	A	a
3.6	B	c
3.7	A	a
3.8	A	b
3.9	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
3.13	B	c
3.14	D	c
3.15	B	a
3.16	A	b
3.17	B	c
3.18	B	c
3.19	B	c
3.20	D	c
3.21	A	b
3.22	B	c
3.23	A	a
3.24	B	b
3.25	C	c
3.26	D	c
3.27	B	c
3.28	C	c
3.29	B	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
3.30	D	c
3.31	D	c
3.32	D	c
4.1.6	D	c
4.1.7	C	b
4.1.8	D	b
4.1.9	D	b
4.1.10	D	b
4.1.11	B	b
4.1.12	C	c
4.1.13	A	b
4.1.14	A	b
4.1.15	D	b
4.1.16	B	b
4.1.17	D	c
4.1.18	A	c
4.4	A	a
4.5	A	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
3.10	B	b
3.11	A	c
3.12	D	c
3.73	A	b
3.74	B	c
3.75	A	c
3.76	A	a
3.77	A	a
3.78	B	a
3.79	B	a
3.80	B	a
3.81	A	a
3.82	A	a
3.83	A	a
3.84	B	b
3.85	C	c
3.86	C	c
3.87	C	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
2.24	A	a
2.25	A	a
2.26	A	a
3.53	D	c
3.54	C	c
3.55	B	c
3.56	B	b
3.57	C	b
3.58	B	b
3.59	A	b
3.60	B	b
3.61	B	c
3.62	A	b
3.63	A	a
3.64	D	b
3.65	A	b
3.66	B	b
3.67	C	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
2.5	C	c
2.6	D	c
2.7	C	c
3.33	B	c
3.34	D	b
3.35	D	b
3.36	D	b
3.37	B	b
3.38	C	c
3.39	A	a
3.40	B	b
3.41	A	a
3.42	B	c
3.43	B	b
3.44	B	b
3.45	B	b
3.46	B	b
3.47	B	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
4.6	A	c
4.7	B	b
4.8	A	a
4.9	A	b
4.10	A	b
7.11	B	a
7.12	D	c
7.13	B	a
7.14	B	b
7.15	B	b
7.16	B	b
7.17	A	b
7.18	A	a
7.19	B	b
7.20	B	b
7.21.1	B	a
7.21.2	B	a
7.22.1)	B	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
4.1.1	B	c
4.1.2	D	c
4.1.3	A	a
4.1.4	A	b
4.1.5	D	c
6.7	A	c
6.8	A	c
6.9	A	c
6.10	B	b
6.11	B	b
6.12	A	a
6.13	B	c
6.14	A	b
6.15	B	c
7.1	B	b
7.2	B	b
7.3.1	A	a
7.3.2	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
3.68	A	b
3.69	A	b
3.70	A	b
3.71	A	a
3.72	D	c
4.31	D	c
4.32	B	c
4.33	A	b
4.34	A	b
4.35	A	b
4.36	A	b
4.37	B	b
4.38	A	b
5.3	B	c
5.4	C	c
5.5	A	c
5.6	A	b
5.7	A	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
3.48	B	c
3.49	B	b
3.50	D	c
3.51	C	b
3.52	D	c
4.11	A	c
4.12	A	b
4.13	A	b
4.14	A	b
4.15	A	b
4.16	A	a
4.17	A	c
4.18	C	c
4.19	B	c
4.20	B	c
4.21	D	c
4.22	B	b
4.23	C	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
7.22.2	B	a
7.23.1	A	c
7.23.2	B	a
7.24.1	A	a
7.24.2	B	b
7.24.3	A	a
7.24.4	A	a
8.12.4	D	b
8.12.5	A	b
8.12.6	A	a
8.12.7	B	a
8.12.8	B	b
8.13	A	a
8.14.1	A	a
8.14.2	D	c
8.14.3	D	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
7.4 (7.5)	B	c
7.5 (7.4)	B	c
7.6	A	a
7.7	B	c
7.8	A	a
7.9	A	a
7.10	A	a
8.7.4	A	a
8.7.5	A	a
8.7.6	A	a
8.7.7	B	b
8.7.8	B	a
8.7.9	B	b
8.7.10	B	b
8.7.11	B	a
8.7.12	B	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
5.8	A	b
6.1	A	b
6.2	A	b
6.3	A	c
6.4	D	c
6.5	D	b
6.6	A	c
8.6.4	C	b
8.6.5	B	b
8.6.6	C	b
8.6.7	B	c
8.6.8	B	c
8.6.9	B	b
8.6.10	B	b
8.6.11	D	c
8.6.12	D	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
4.24	A	b
4.25	D	c
4.26	D	c
4.27	C	c
4.28	B	b
4.29	D	c
4.30	B	b
7.24.5	B	c
7.24.6	A	b
7.25	A	a
8.1.1	A	b
8.1.2	A	a
8.1.3	D	c
8.2	A	a
8.3	A	a
8.4	A	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
8.14.4	C	c
8.15.1	B	b
8.15.2	D	c
9.1	B	c
9.2	D	c
10.1	A	b
10.2	A	b
10.3	D	c
10.4	B	c
10.5	A	b
10.6	B	b
25	A	a
26	A	a
27	A	a
28	A	a
29	A	a
30	A	a
31	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
8.7.13	B	b
8.8.1	A	a
8.8.2	A	a
8.8.3	A	a
8.8.4	A	a
8.9	A	a
8.10	A	a
8.11	A	a
8.12.1	A	a
8.12.2	A	b
8.12.3	C	b
16.6	D	c
16.7	D	c
16.8	C	c
16.9	B	a
16.10	B	a
16.11	A	a
16.12	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
8.6.13	C	c
8.6.14	A	c
8.6.15	A	c
8.6.16	D	c
8.6.17	D	b
8.6.18	D	b
8.6.19	D	c
8.6.20	B	c
8.7.1	B	a
8.7.2	A	b
8.7.3	A	b
15.8	A	a
15.9	A	b
15.10	A	a
15.11	A	a
15.12	A	b
15.13	A	b
15.14	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
8.5.1	A	b
8.5.2	A	b
8.5.3	B	b
8.5.4	C	b
8.5.5	B	b
8.5.6	B	b
8.5.7	B	c
8.5.8	B	b
8.6.1	A	a
8.6.2	B	a
8.6.3	B	b
10.7	C	b
10.8	B	a
10.9	B	a
10.10	A	c
11.1	A	b
11.2	B	c
11.3	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
32	A	a
33	A	a
34	A	a
35	A	a
36	A	a
37	A	a
38	A	a
39	A	a
40	A	a
41	A	a
42	A	a
43	C	b
44	A	b
105	A	a
106	A	a
107	D	c
108	D	c
109	D	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
16.13	A	b
17.1	B	c
17.2	D	c
17.3	B	c
18.1	A	b
19.1	D	c
19.2	A	a
20.1	D	c
20.2	D	d
21	A	b
22	A	a
23	A	a
24	A	b
85	A	a
86	A	a
87	A	a
88	A	a
89	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
15.15	A	a
15.16	B	c
15.17	A	b
15.18	A	a
15.19	A	a
15.20	A	a
15.21	A	a
15.22	A	a
16.1	A	a
16.2	A	b
16.3	B	b
16.4	C	b
16.5	D	b
65	A	a
66	A	a
67	A	b
68	A	b
69	B	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
11.4	A	b
11.5	A	b
12.1	A	c
13	C	c
14.1	A	b
14.2	A	c
15.1	A	a
15.2	B	a
15.3	D	c
15.4	A	a
15.5	A	a
15.6	D	a
15.7	A	a
45	B	c
46	A	c
47	A	c
48	B	b
49	A	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
110	A	a
111	D	c
112	D	c
113	A	c
114	B	c
115	A	c
116	A	a
117	D	b
118	A	b
119	A	c
120	A	a
121	B	c
122	A	a
123	A	a
124	A	a
185	A	a
186	A	a
187	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
90	A	a
91	A	a
92	A	b
93	A	a
94	A	a
95	A	a
96	A	b
97	A	a
98	A	b
99	A	a
100	A	b
101	D	c
102	A	b
103	A	b
104	A	a
165	A	a
166	A	a
167	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
70	A	a
71	A	a
72	A	b
73	A	a
74	B	b
75	A	b
76	A	a
77	A	b
78	A	b
79	A	a
80	A	b
81	A	b
82	A	a
83	A	a
84	A	a
145	D	c
146	A	a
147	A	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
50	D	c
51	D	c
52	A	a
53	A	b
54	A	a
55	A	a
56	A	a
57	A	a
58	A	a
59	A	a
60	A	a
61	C	c
62	A	a
63	A	c
64	D	c
125	A	b
126	A	a
127	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
188	A	b
189	A	b
190	A	b
191	A	a
192	A	b
193	A	b
194	A	a
195	A	a
196	A	a
197	A	a
198	A	a
199	A	a
200	A	b
201	A	a
202	A	b
203	A	a
204	A	a
265	A	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
168	A	b
169	A	a
170	A	b
171	A	b
172	A	b
173	A	a
174	A	a
175	A	a
176	A	b
177	A	b
178	A	b
179	B	b
180	A	b
181	A	a
182	A	a
183	A	a
184	A	a
245	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
148	A	c
149	A	a
150	A	a
151	A	c
152	A	b
153	A	b
154	A	a
155	A	a
156	A	a
157	A	a
158	A	a
159	A	a
160	A	a
161	A	a
162	A	a
163	A	a
164	A	a
225	D	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
128	A	b
129	B	b
130	A	b
131	A	b
132	A	a
133	A	a
134	A	a
135	A	a
136	A	b
137	A	b
138	A	a
139	A	a
140	A	a
141	A	b
142	D	b
143	D	c
144	D	c
205	B	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
266	B	c
267	A	a
268	B	c
269	A	b
270	C	b
271	B	b
272	B	b
273	A	b
274	A	b
275	D	c
276	A	b
277	A	a
278	A	a
279	A	a
280	B	b
281	A	a
282	A	b
283	D	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
246	A	a
247	A	c
248	A	a
249	D	c
250	A	a
251	D	b
252	B	b
253	C	c
254	B	b
255	A	a
256	A	b
257	A	a
258	A	a
259	B	c
260	B	b
261	A	b
262	A	a
263	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
226	D	c
227	B	b
228	C	c
229	B	b
230	A	b
231	B	b
232	B	c
233	A	a
234	A	b
235	A	b
236	A	b
237	A	a
238	A	a
239	A	b
240	A	a
241	A	a
242	A	a
243	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
206	A	b
207	A	c
208	A	a
209	A	a
210	A	b
211	A	b
212	A	a
213	A	a
214	A	a
215	A	a
216	A	a
217	A	a
218	A	a
219	A	b
220	A	b
221	A	b
222	B	b
223	D	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
284	D	b
345	B	a
346	B	a
347	A	a
348	D	c
349	D	c
350	D	c
351	C	c
352	A	c
353	A	a
354	A	a
355	A	b
356	A	a
357	A	a
358	A	a
359	A	a
360	A	a
361	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
264	A	b
325	B	b
326	B	c
327	A	b
328	A	c
329	A	a
330	A	a
331	A	a
332	A	b
333	A	a
334	A	a
335	A	c
336	A	b
337	A	b
338	A	b
339	B	c
340	D	b
341	D	c

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
244	A	a
305	B	b
306	A	a
307	C	b
308	A	a
309	B	b
310	A	a
311	A	a
312	A	a
313	D	c
314	C	c
315	A	a
316	A	b
317	A	a
318	A	a
319	A	a
320	A	a
321	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
224	D	c
285	C	c
286	A	a
287	B	c
288	A	b
289	A	a
290	D	b
291	A	a
292	A	a
293	C	c
294	A	b
295	A	a
296	A	a
297	A	a
298	C	c
299	A	b
300	A	a
301	A	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
362	A	a
363	A	a
364	A	a
425	A	a
426	A	a
427	A	b
428	A	a
429	A	b
430	A	b
431	A	b
432	A	a
433	A	b
434	A	a
435	A	a
436	B	b
437	C	c
438	C	c
439	A	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
342	D	c
343	A	a
344	D	c
405	A	b
406	A	b
407	A	a
408	A	b
409	A	b
410	A	a
411	A	a
412	A	b
413	A	a
414	C	b
415	A	a
416	A	a
417	B	b
418	A	b
419	A	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
322	A	a
323	A	a
324	A	a
385	A	a
386	A	b
387	A	b
388	D	c
389	A	a
390	A	a
391	A	b
392	A	b
393	A	b
394	A	a
395	A	a
396	A	a
397	A	a
398	A	b
399	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
302	A	b
303	A	b
304	A	a
365	A	a
366	A	a
367	A	a
368	A	a
369	A	b
370	A	b
371	A	c
372	A	b
373	C	b
374	A	b
375	C	b
376	A	a
377	A	b
378	A	b
379	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
440	B	b
441	A	c
442	A	a
443	A	a

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
420	A	b
421	A	a
422	A	a
423	A	a
424	A	b

Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
400	A	b
401	A	b
402	A	a
403	A	b
404	A	b

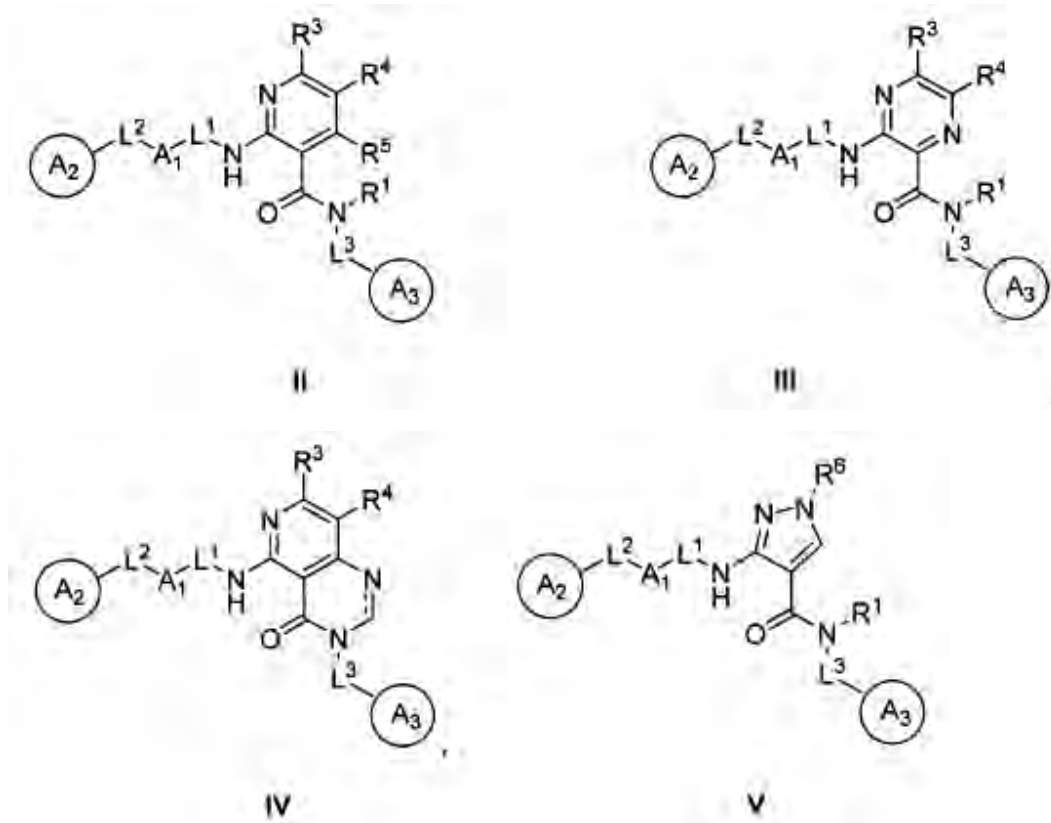
Ej. No.	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)
380	B	b
381	A	b
382	A	a
383	A	a
384	A	a

En la Tabla 2, los valores de IC_{50} se determinaron en base a la inhibición de fosfo-PDK1 *in vitro* y los valores de EC_{50} se determinaron en base a la inhibición de Akt P308 en células utilizando MSD. "A" indica una $IC_{50} \leq 0,1 \mu M$; "B" indica una IC_{50} de $0,1 \mu M$ a $1 \mu M$; "C" indica una IC_{50} de $1 \mu M$ a $5 \mu M$; y "D" indica una $IC_{50} \geq 5 \mu M$. Una "a" indica una $EC_{50} \leq 1 \mu M$; "b" representa una EC_{50} de $1 \mu M$ a $10 \mu M$; y "c" representa una $EC_{50} \geq 10 \mu M$.

- 5 Aunque se ha descrito en la presente memoria una serie de realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se debe definir por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las realizaciones específicas que han sido representadas a modo de ejemplo.

REVINDICACIONES

1. Un compuesto de una de las fórmulas II, III, IV, o V:



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

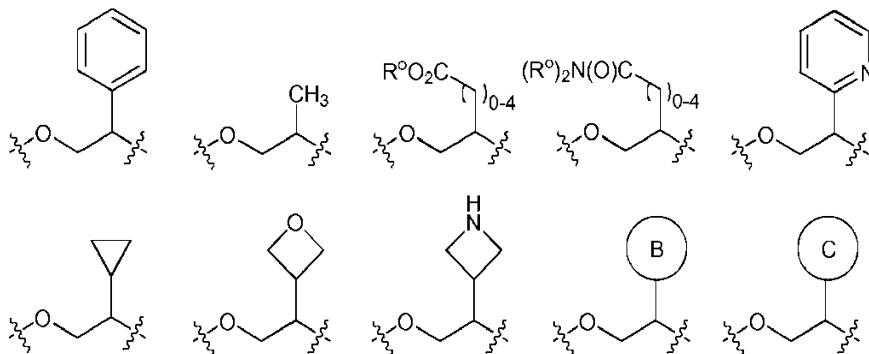
— es un enlace sencillo o doble;

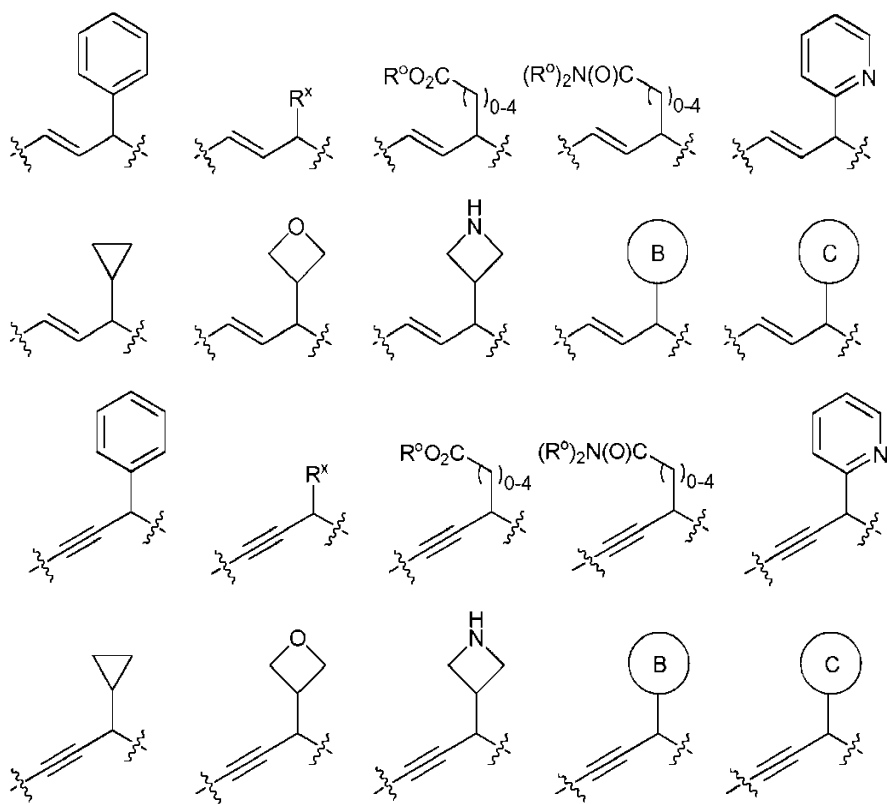
R¹ es hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido:

-L²-A₁-L¹- es -OCH₂CH₂-, -CH=CHCH₂-, o -C≡C-CH₂-; o

-L²-A₁-L¹- es -O-alquileo C₂, alqueniлено C₃, o alquiniлено C₃, opcionalmente sustituido; o

10 -L²-A₁-L¹- es uno de los siguientes:

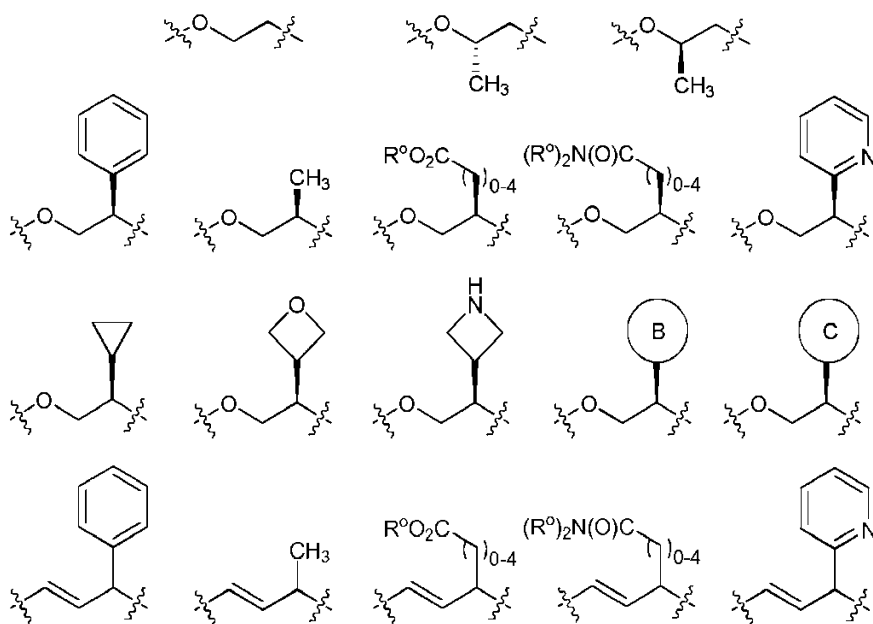




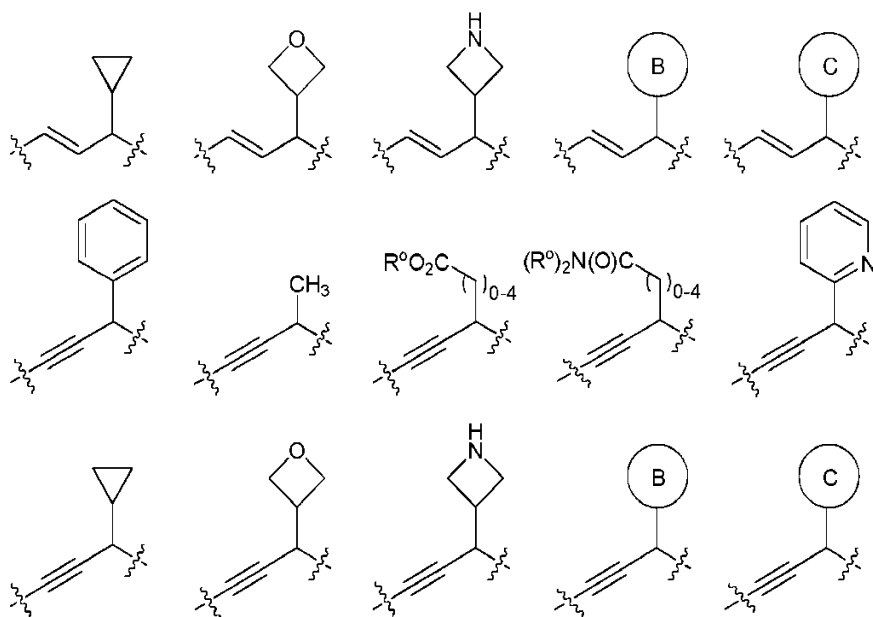
5 en donde

el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y el anillo C es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-3 nitrógenos; o

-L²-A₁-L¹- es uno de los siguientes:

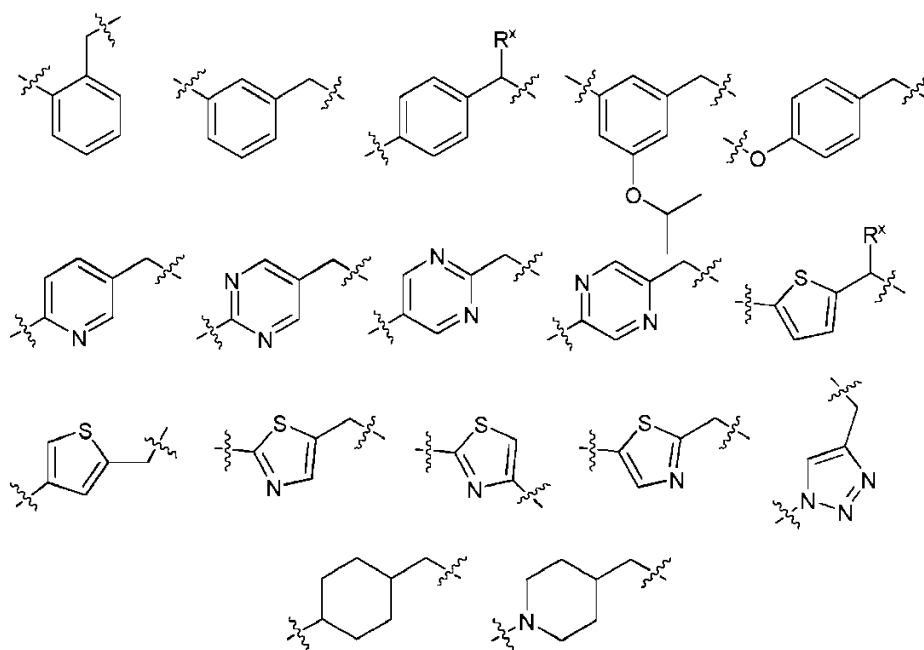


10



o

5 -L²-A₁-L¹- está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y es uno de los siguientes:



10 en donde cada R^o es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo de 5-6 miembros, saturado, parcialmente saturado, o ariilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos incidencias independientes de R^o, tomadas en conjunto con su átomo o átomos intervinientes, forman un anillo monocíclico o bicíclico, de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o ariilo, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 el anillo A₂ es un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, un anillo carbocíclico bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 4-

- 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo tricíclico de 10-16 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo A₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x;
- 5 cada R^x es independientemente -R, alquilidenilo opcionalmente sustituido, oxo, -halo, -NO₂, -CN, -OR, -SR, -N(R')₂, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)C(O)R, -C(O)CH₂C(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)N(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OC(O)R, -N(R')C(O)R, -N(R')N(R')₂, -N(R')OR, -N(R')C(=NR')N(R')₂, -C(=NR')N(R')₂, -C=NOR, -N(R')C(O)N(R')₂, -N(R')S(O)₂N(R')₂, -N(R')S(O)₂R, o -OC(O)N(R')₂;
- 10 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un alifático C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, un anillo carbocíclico bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 15 cada R' es independientemente -R, o dos grupos R' sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 20 L³ es un enlace covalente o un metileno opcionalmente sustituido;
- 25 el anillo A₃ es un anillo fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo opcionalmente sustituido;
- 30 cada uno de R³, R⁴, y R⁵ es independientemente -R, -halo, -NO₂, -CN, -OR, -SR, -N(R')₂, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)C(O)R, -C(O)CH₂C(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)N(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OC(O)R, -N(R')C(O)R, -N(R')N(R')₂, -N(R')OR, -N(R')C(=NR')N(R')₂, -C(=NR')N(R')₂, -C=NOR, -N(R')C(O)N(R')₂, -N(R')S(O)₂N(R')₂, -N(R')S(O)₂R, o -OC(O)N(R')₂; o
- 35 R³ y R⁴ o R⁴ y R⁵ se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, opcionalmente sustituido, seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros, parcialmente insaturado, fenilo, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, parcialmente insaturado, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.
- 40 cada R⁶ es independientemente -R, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)C(O)R, -C(O)CH₂C(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)N(R')₂, o -S(O)₂N(R')₂; o:
- 45 R³ y R⁶ se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;
2. El compuesto de la reivindicación 1,
- en donde:
- 45 R³ es hidrógeno, -Cl, o -CF₃;
- R⁴ es -CN, -NO₂, -NH₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₆, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -C(O)N(R')₂, -NHS(O)alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂alquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -S(O)alquilo C₁₋₆, -S(O)₂alquilo C₁₋₆, -S(O)N(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, o benciloxi;
- R⁵ es hidrógeno, -OCH₃, o -NH₂;

R^6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_{1-4} , fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; y

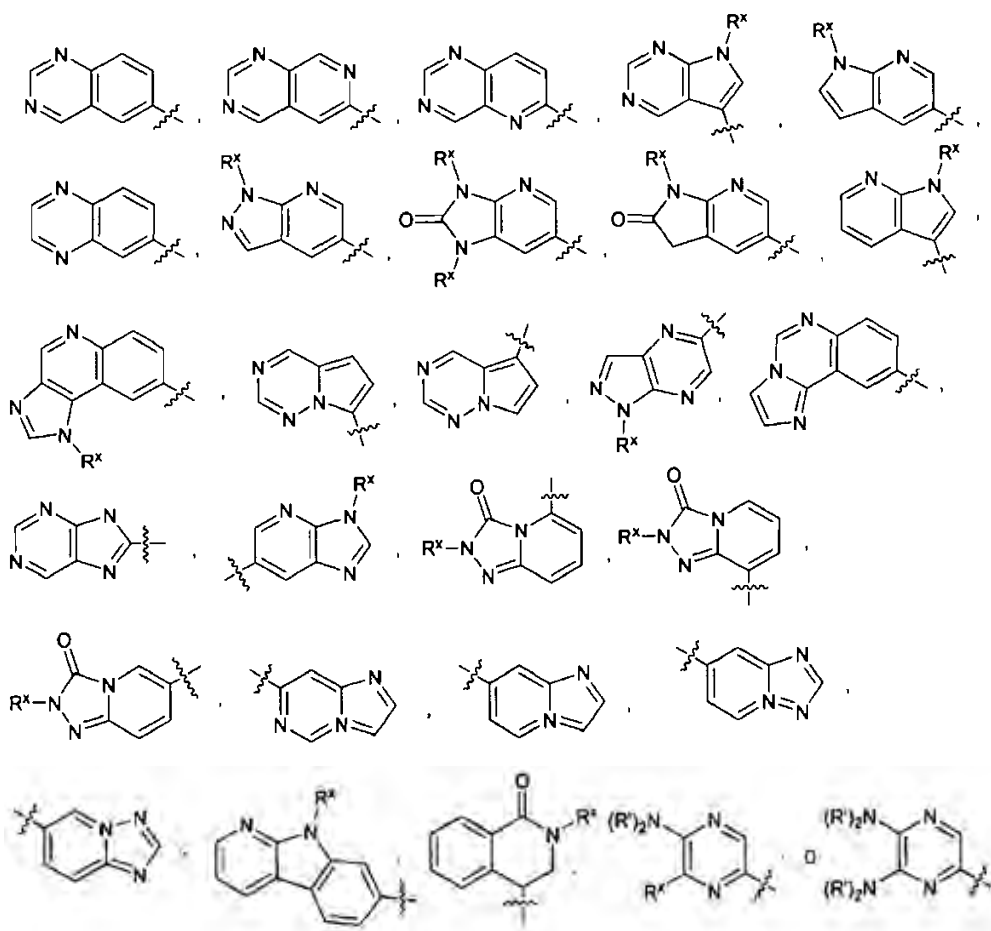
cada R^7 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o dos grupos R^7 sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con el nitrógeno interviniente para formar un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L^3 es metileno insustituido o metileno sustituido con metilo o etilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo A_3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo o alquilo.

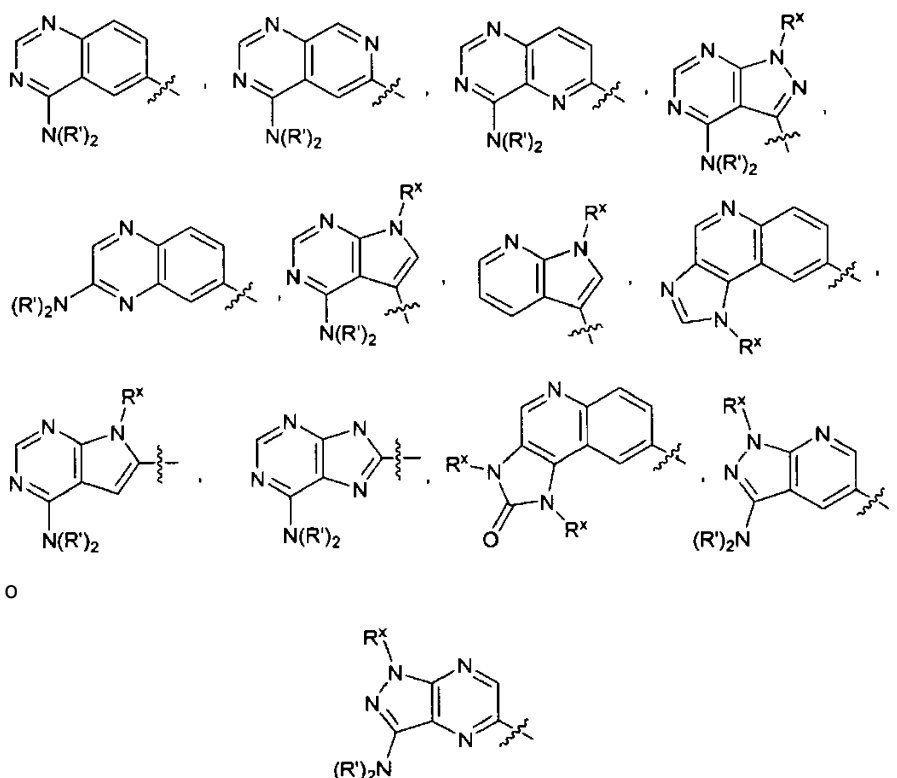
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo A_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona entre fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, preferiblemente en donde el anillo A_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona entre un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el anillo A_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona de:



en donde cada R^x sobre un nitrógeno es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el anillo A₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona de:



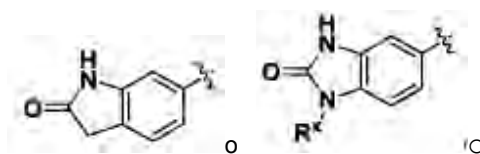
5 o

en donde

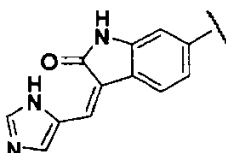
cada R^x sobre un nitrógeno es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

10 cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o dos R' sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con el nitrógeno interviniente para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o

en donde (b) el anillo A₂ es

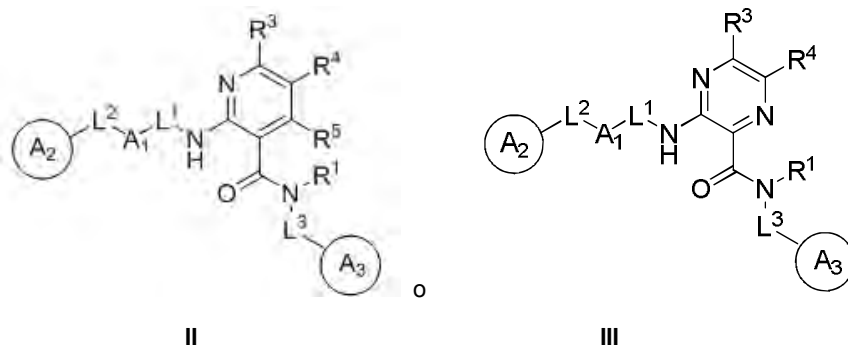


en donde (c) el anillo A₂ es



15

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula II o fórmula III:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

5 10. El compuesto de la reivindicación 8, en donde:

R³ es hidrógeno, -Cl, o -CF₃;

R⁴ es -CN, -NO₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)N(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, o benciloxi; o:

10 R³ y R⁴ se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros parcialmente saturado, fenilo, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

15 R^5 es hidrógeno, $-OCH_3$, o $-NH_2$; o:

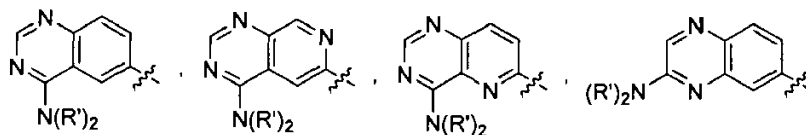
R¹ y R⁵ se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o:

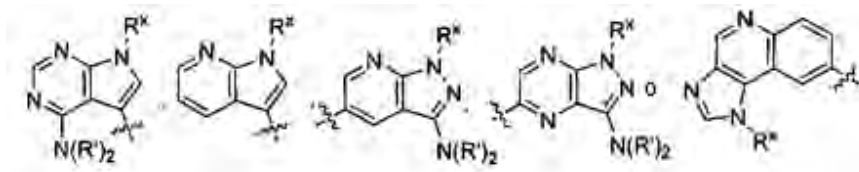
20 R⁴ y R⁵ se toman en conjunto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado entre un anillo carbocíclico de 4-7 miembros parcialmente saturado, fenilo, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el anillo A₃ es fenilo sustituido con al menos un flúor en la posición *para* o en la posición *meta*.

12. El compuesto de la reivindicación 10, en donde L^1 es metileno opcionalmente sustituido.

13. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el anillo A₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^x y se selecciona de:





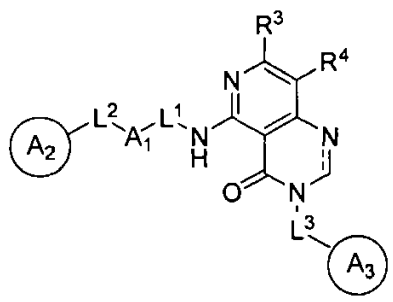
en donde

cada R^x sobre un nitrógeno es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

- 5 cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o dos R' sobre el mismo nitrógeno se toman en conjunto con el nitrógeno interviniente para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

14. El compuesto de la reivindicación 1,

en donde el compuesto es de la fórmula **IV**:

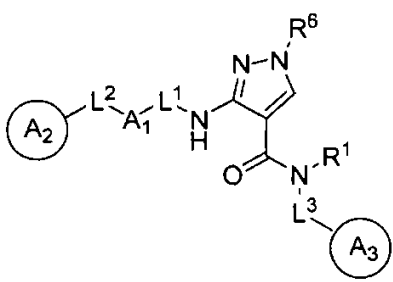


IV

- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto de la reivindicación 1,

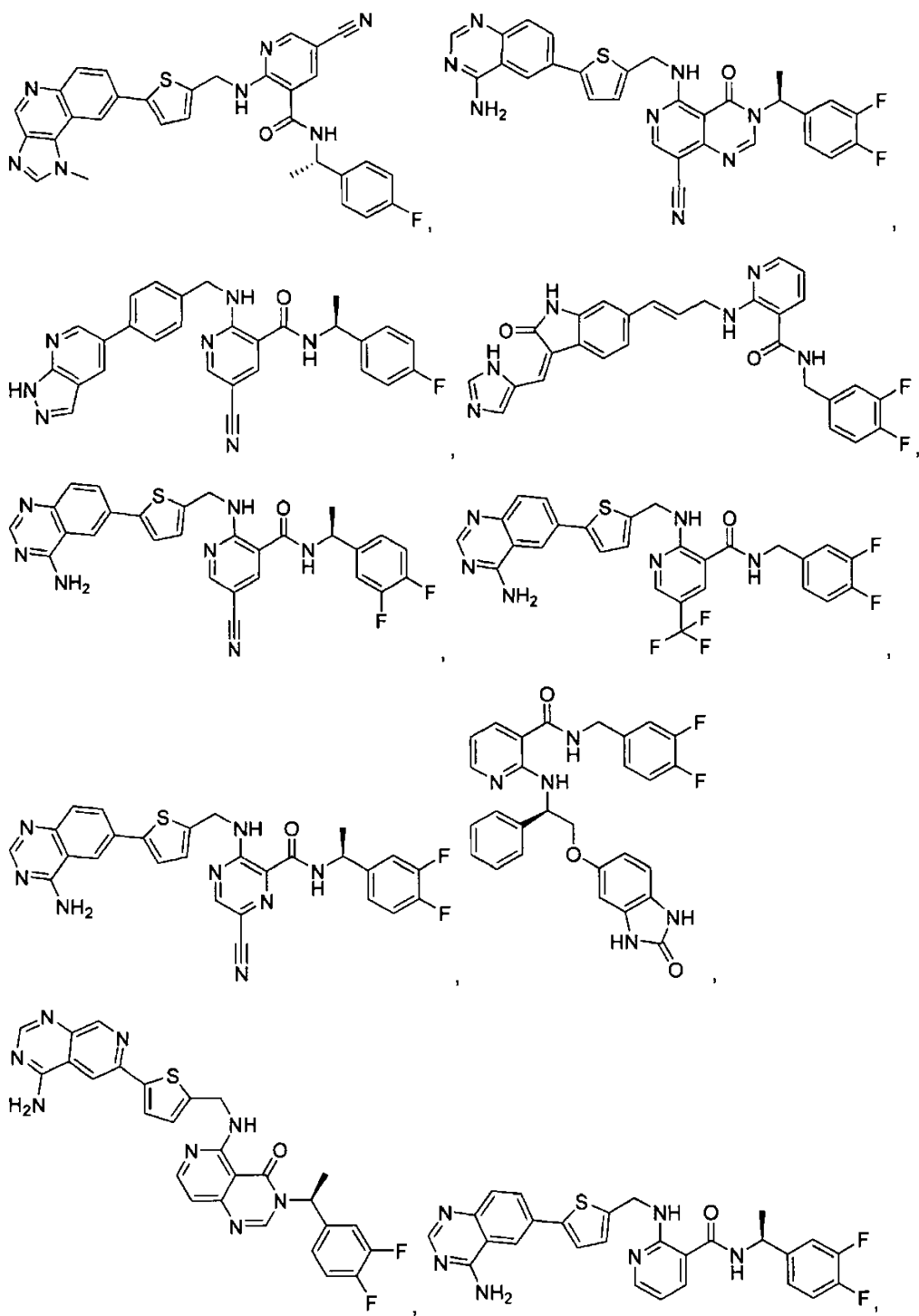
en donde el compuesto es de la fórmula **V**:

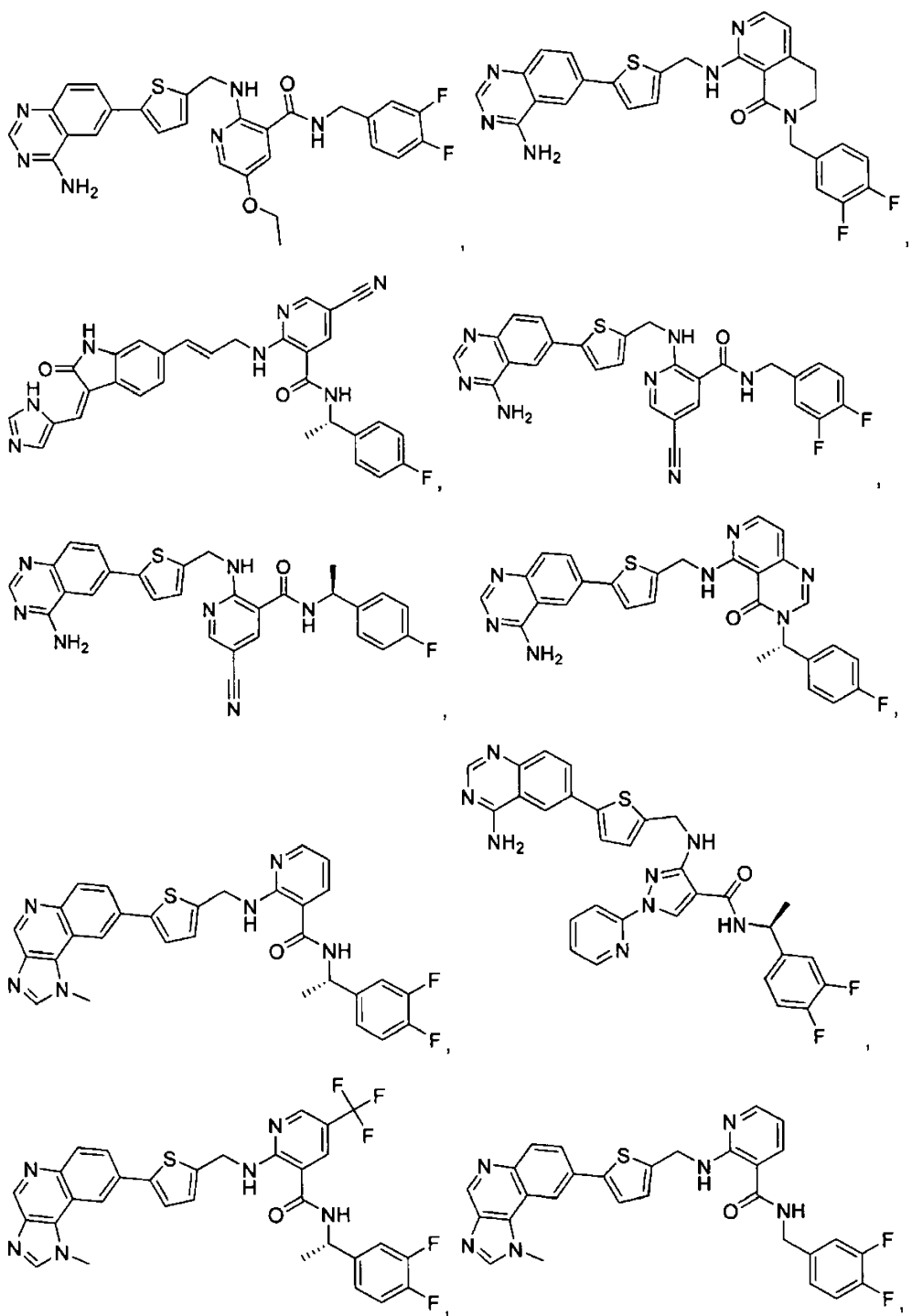


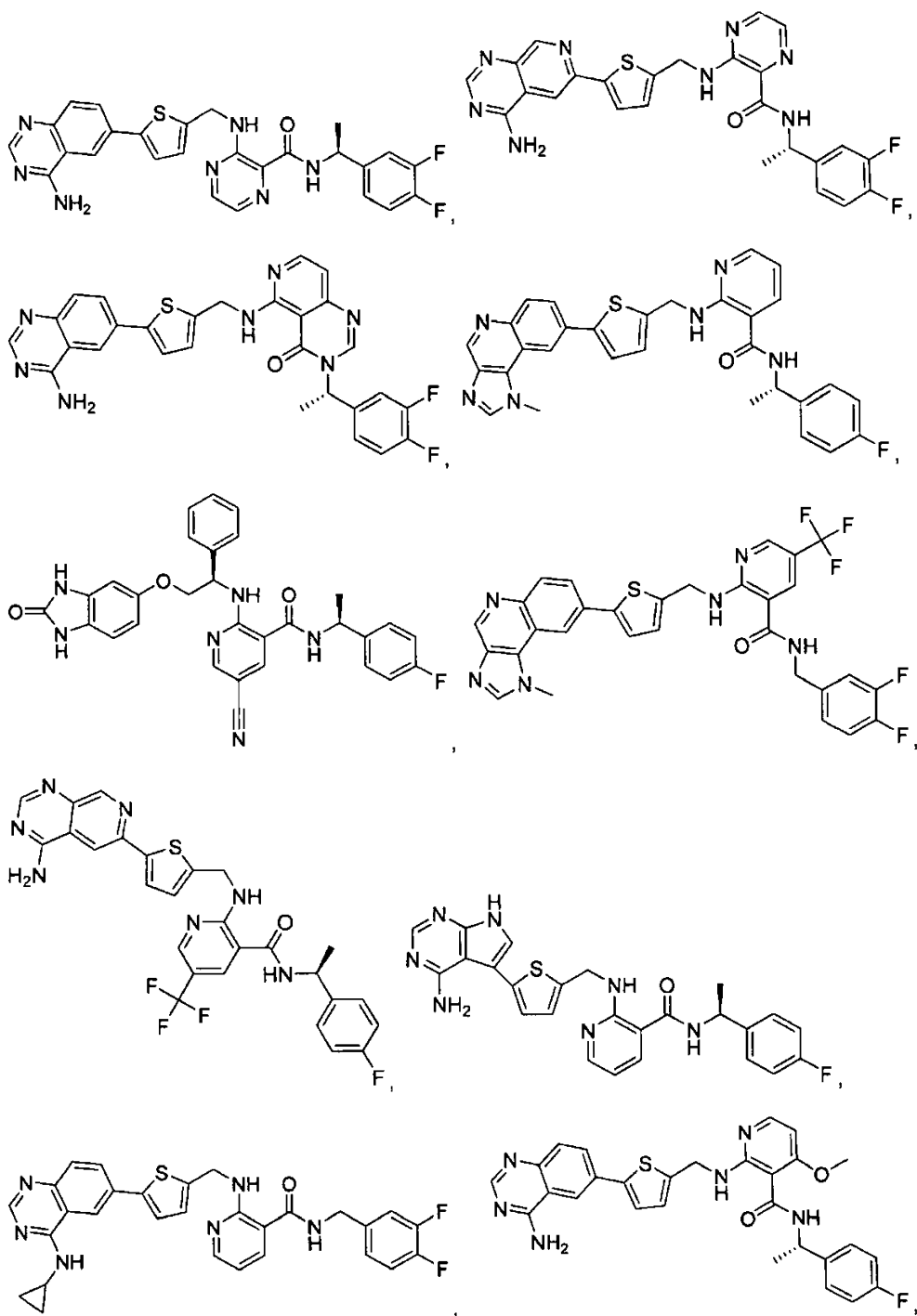
V

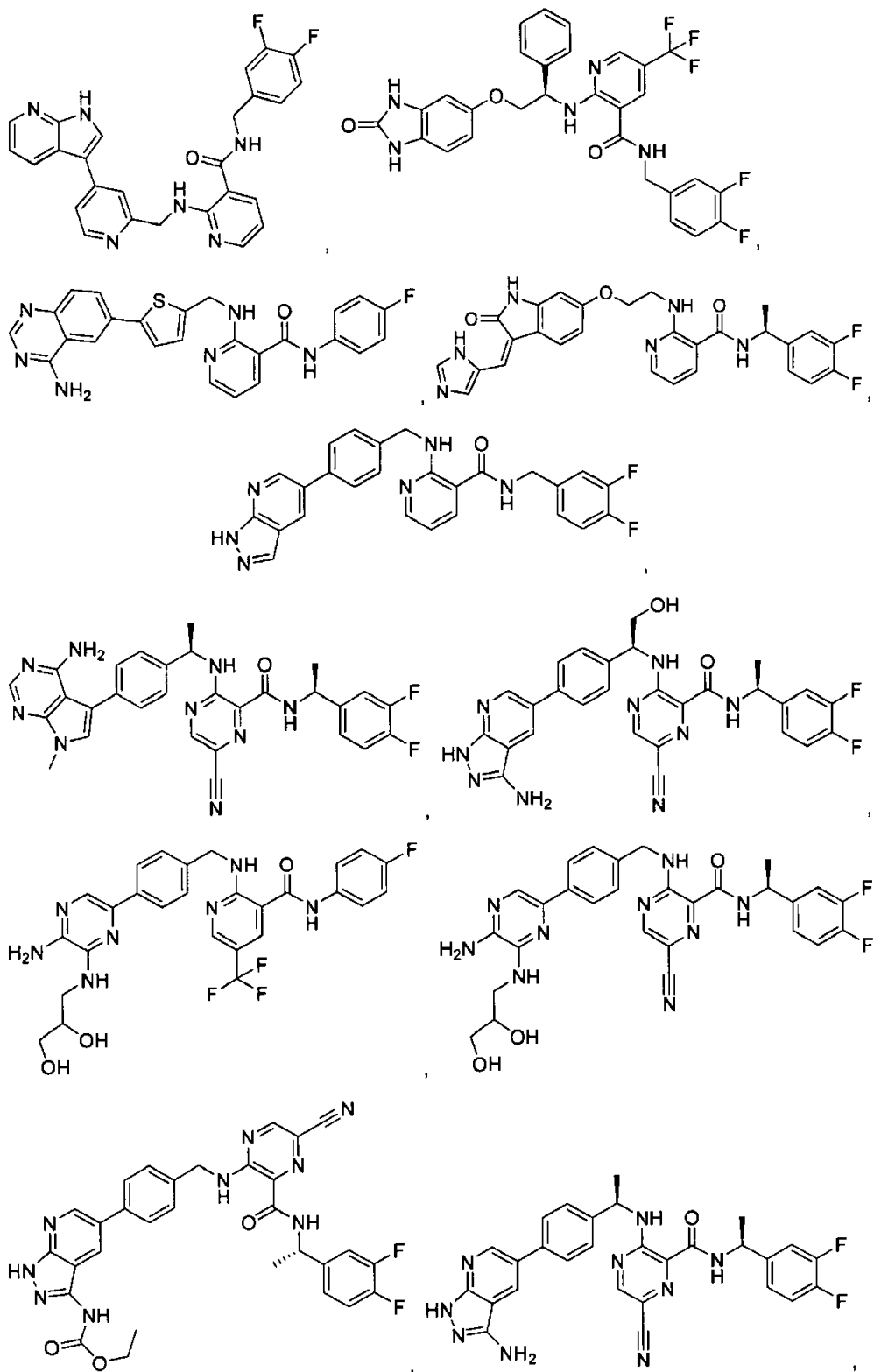
- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 es alquilo C_{1-4} , o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

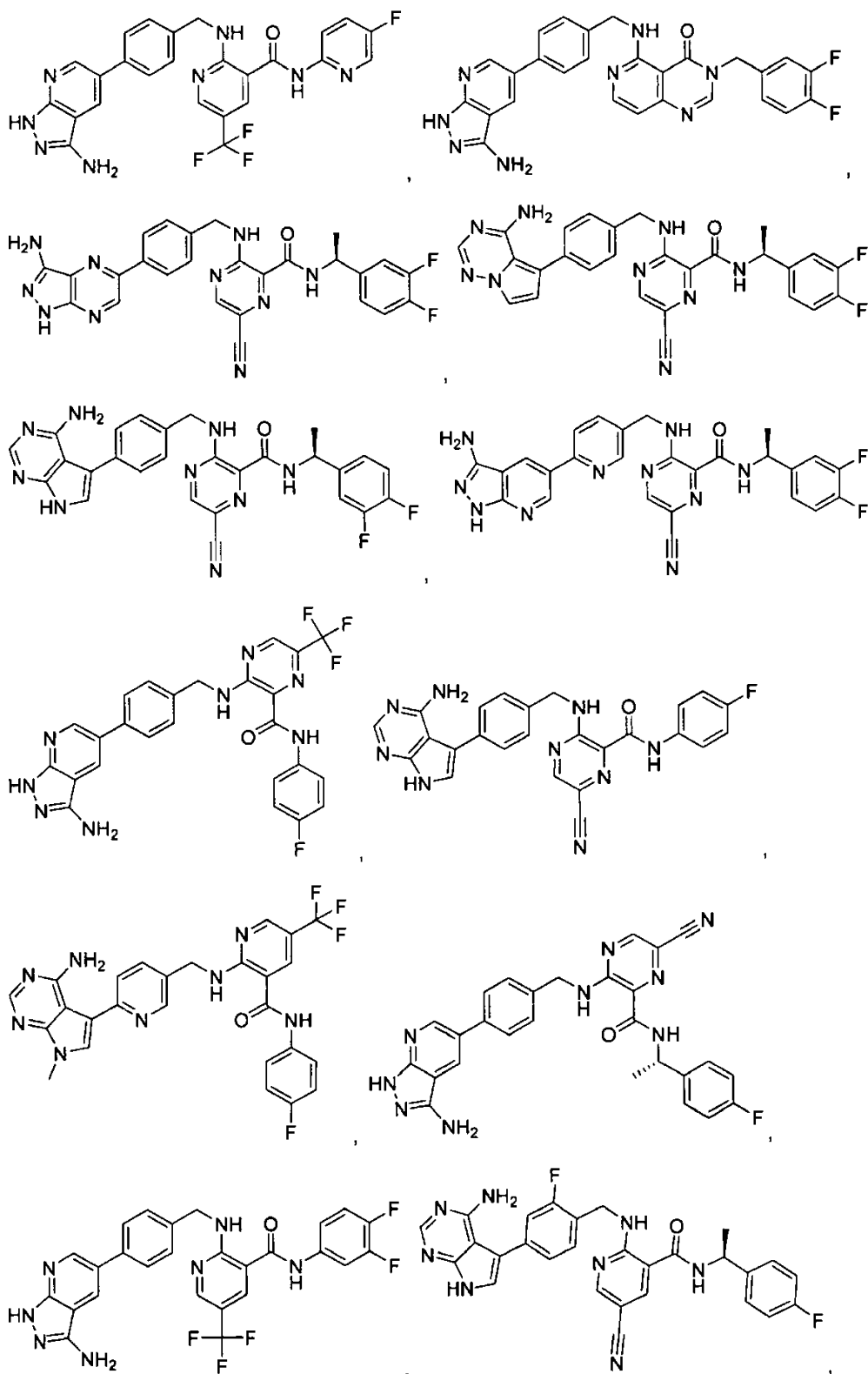
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

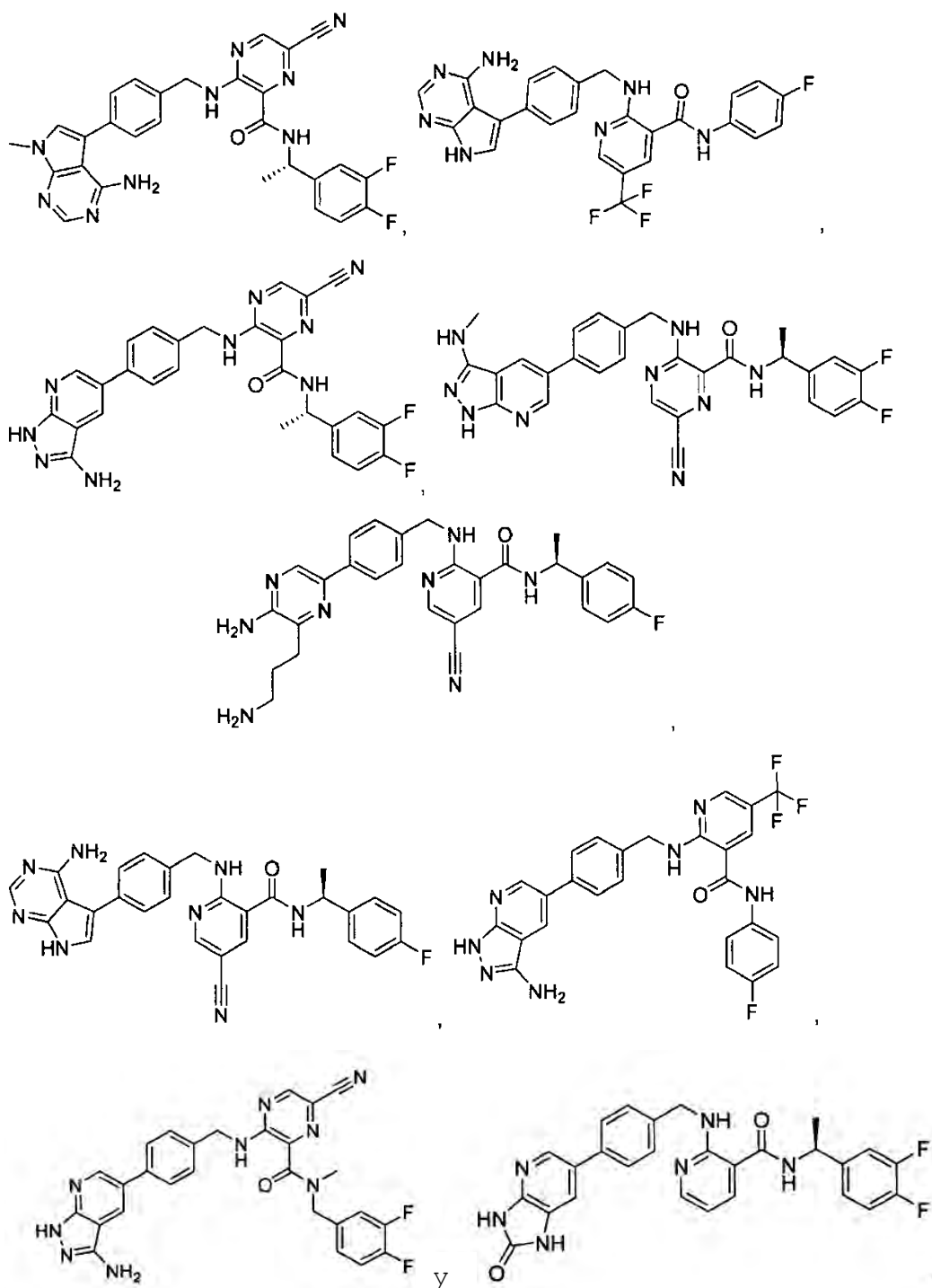












17. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 16, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o de un compuesto de la reivindicación 16 o de una composición de la reivindicación 17, para uso en el tratamiento del cáncer.