INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA 2 Y USOS DE ESTOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los EE. UU. No. 63/389,038, presentada el 14 de julio de 2022. El contenido completo de la solicitud anterior se incorpora expresamente en la presente por referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente descripción se refiere a inhibidores de tirosina cinasa 2 (TYK2) y sales farmacéuticamente aceptables de estos, composiciones de estos compuestos, procesos para su preparación, su uso en el tratamiento de enfermedades, su uso en combinación opcional con un vehículo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de preparaciones farmacéuticas, el uso de las preparaciones farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades y métodos para tratar enfermedades que comprenden la administración del inhibidor de TYK2 a un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las citocinas son pequeñas proteínas secretadas liberadas por las células y tienen un efecto específico en las interacciones y comunicaciones entre las células. Las vías de las citocinas median en una amplia gama de funciones biológicas, incluidos muchos aspectos de la inflamación y la inmunidad, principalmente a través de la señalización extracelular.

La tirosina cinasa 2 (TYK2) es un miembro de Janus cinasas (JAK) que son proteínas cinasas citoplasmáticas asociadas con receptores de citocinas y juegan un papel central en la mediación de la señalización de citocinas (Kisseleva et al., Gene, 2002, 285, 1; y Yamaoka et al. Genome Biology 2004, 5, 253). La familia JAK también incluye JAK1, JAK2 y JAK3. Más específicamente, el compromiso de las citocinas con los receptores afines desencadena la activación de los receptores asociados con JAK, lo que conduce a la fosforilación de tirosina mediada por JAK de las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) y, en última instancia, a la activación transcripcional de conjuntos de genes específicos (Schindler et al, 2007, J Biol. Chem. 282: 20059-63). Numerosas citocinas conocidas por activar la familia JAK incluyen la familia del interferón (IFN) (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitina, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), la familia de glicoproteínas (gp) 130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptina, IL-12, IL-23), la familia gamma C (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), la familia IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), la familia de cadena simple (EPO, GH, PRL, TPO), receptores de tirosina cinasas (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) y receptores acoplados a proteína G (AT1).

TYK2 es importante en la señalización de los interferones tipo I (p. ej., IFN-alfa), IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23 (Liang, Y. et al., Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2014, 18,5, 571-580; Kisseleva

et al., 2002, Gene 285:1-24; y Watford, W.T. & O'Shea, J.J., 2006, Immunity 25:695-697). De acuerdo con esto, las células primarias derivadas de un ser humano que tiene deficiencia de TYK2 son defectuosas en la señalización de interferón tipo I, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. TYK2 señala con otros miembros de la familia JAK en las siguientes combinaciones: TYK2/JAK1, TYK2/JAK2, TYK2/JAK1/JAK2.

Los estudios han demostrado que las actividades inapropiadas de JAK pueden surgir de la mutación, la sobreexpresión o la regulación inapropiada, la disregulación o la desregulación, así como la producción excesiva o insuficiente de factores de crecimiento o citocinas y, por lo tanto, desencadenar una variedad de respuestas celulares biológicas relacionadas con el crecimiento celular, la diferenciación celular, la función celular, la supervivencia, la apoptosis y la movilidad celular. Las actividades inapropiadas de JAK están implicadas en muchas enfermedades que incluyen, entre otras, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma y otras enfermedades respiratorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, trastornos metabólicos y trastornos neurológicos y neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de JAK de molécula pequeña han surgido como un importante avance terapéutico en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Hasta la fecha, todos los inhibidores de JAK de molécula pequeña conocidos que han avanzado hacia el desarrollo son inhibidores dirigidos al sitio activo que se unen al sitio del trifosfato de adenosina (ATP) del dominio catalítico (también conocido como JH1 o dominio "Homología Janus 1") de la proteína JAK, que previene la actividad catalítica de la cinasa mediante el bloqueo de ATP, la fosforilación posterior y la transducción de señales de la ruta resultante (Bryan et al., J. Med. Chem. 2018, 61, 9030-9058).

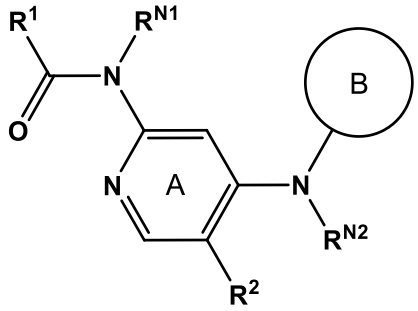
Debido a la alta homología del sitio activo de ATP en todo el kinoma y especialmente dentro de la familia JAK, es un desafío significativo lograr una alta selectividad para un miembro específico de la familia JAK mientras se mantiene la selectividad dentro del kinoma. Como resultado, muchos inhibidores de JAK que se han desarrollado son inhibidores pan-JAK o son moderadamente selectivos para uno o más miembros de la familia JAK. Si bien estos inhibidores han mostrado resultados alentadores en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, se han observado efectos secundarios indeseables que conducen a un índice terapéutico estrecho y sugieren la necesidad de tratamientos mejorados.

Se ha demostrado que TYK2 es importante en la diferenciación y función de múltiples tipos de células importantes en enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes, incluidos los linfocitos citolíticos naturales, las células B y los tipos de células auxiliares T. La expresión aberrante de TYK2 está asociada con múltiples condiciones autoinmunes o inflamatorias.

Sigue habiendo una necesidad de compuestos potentes que demuestren una alta selectividad por TYK2 sobre otros miembros de la familia JAK como posibles agentes terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos que responden a la inhibición de TYK2.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente descripción proporciona compuestos que son inhibidores de TYK2. En un primer aspecto, la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la Fórmula I:



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es H, alquilo C_{1-6}, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, o heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6}, el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y el heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros representado por R^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^{1d};

cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente H, alquilo C_{1-4} o carbociclilo monocíclico de 3 a 4 miembros;

cada R^{1d} es independientemente halo, oxo, –CN, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros o heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros;

R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2b})_2$, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 11 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, el heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros y el heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros representado por R^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{20};

R^{2a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5 o 6 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5 o 6 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros representado por R^{2a} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{20};

cada R^{2b} es independientemente H, alquilo C_{1-4}, alquilo $C_{1-3,}$ alquilo- C_{1-3}-alcoxi alcoxi C_{1-4} o heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

R^{20}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, $-OR^{20c}$-$C(O)R^{20b}$, $-C(O)N(R^{20b})_2$, $-N(R^{20b})_2$, $-SO_2R^{20b}$, -P(O)(alquilo $C_{1-3})_2$, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, carbociclo bicíclico de 5 a 10 miembros, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el alquilo $C_{1-4,}$ el fenilo, el cicloalquilo C_{3-7}, el carbociclo bicíclico de 5 a 10 miembros, el heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros y el heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros representados por R^{20} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{200};

cada R^{20b} es independientemente H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};

R^{20c} es H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-3};

R^{200}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-4}, -OH, -N(R^{20b})$_2$, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

El anillo B es fenilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros o heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^B;

cada R^B se selecciona independientemente de halo, -CN, -OR^{Ba}, -N(R^{Bb})$_2$, -C(O)R^{Bc}, -C(O)OR^{Ba}, -SO_2R^{Bc}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, fenilo, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, el fenilo, el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, el heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros y el heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros representados por R^B están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{B1};

cada R^{B1} se selecciona independientemente de halo, oxo, -CN, -OR^{Ba}, -N(R^{Bb})$_2$, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-R^{Bd}, haloalquilo C_{1-4}, -C(O)OR^{Ba}, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros;

R^{Ba} es independientemente H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo C_{1-4}, el cicloalquilo C_{3-7} y el heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros representados por R^{Ba} están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{B0};

cada R^{B0} es independientemente halo, -CN, -OH, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};

cada R^{Bb} es independientemente H, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7};

R^{Bc} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7};

R^{Bd} es –C(O)OR^{Ba}, -N(R^{Bb})$_2$, -OR^{Ba}, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, o heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros; y

R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-4}.

Otro aspecto de la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y un portador

farmacéuticamente aceptable.

En incluso otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de TYK2 en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

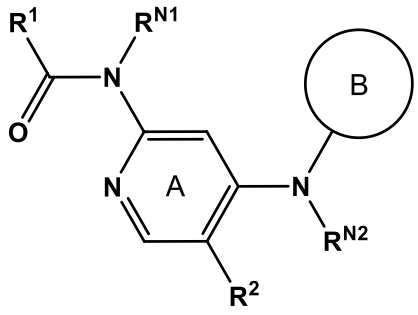
Otro aspecto de la presente descripción se refiere al uso de al menos un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de TYK2. También se proporciona un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de TYK2. También se incluye en la presente descripción el uso de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este para tratar una enfermedad o trastorno que responda a la inhibición de TYK2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente descripción proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos a través de la mediación de TYK2. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción son inhibidores de TYK2.

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

En una primera modalidad, la presente descripción se relaciona con compuestos que tienen la Fórmula I:



(I),

o una sale farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es H, alquilo C_{1-6}, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros o heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, donde el alquilo C_{1-6}, el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y el heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros representados por R^1 están opcionalmente sustituidos por uno o más R^{1d};

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} o carbociclilo monocíclico de 3 a 4 miembros;

cada R^{1d} es independientemente halo, oxo, -CN, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros o heterociclilo

monocíclico de 4 a 7 miembros;

R2 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2b})_2$, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 11 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno oxígeno y azufre, donde el alquilo C_{1-6}, el cicloalquilo C_{3-7}, el heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros y el heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros representados por R^2 están cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20};

R^{2a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el alquilo C_{1-6}, C_{3-7} cicloalquilo y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros representados por R^{2a} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{20};

cada R^{2b} es independientemente H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};

R^{20}, para cada ocurrencia, se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $N(R^{20b})_2$, fenilo, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el fenilo, el cicloalquilo C_{3-7}, el heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros y el heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros representados por R^{20} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{200};

cada R^{20b} es independientemente H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};

R^{200}, para cada ocurrencia, se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7};

El anillo B es fenilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros o heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más RB;

cada RB se selecciona independientemente entre halo, -CN, $-OR^{Ba}$, $N(R^{Bb})_2$, -C(O)RBc, $-C(O)OR^{Ba}$, $-SO^2R^{Bc}$, alquilo C_{1-6}, fenilo, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros representados por R^B están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más R^{B1};

cada R^{B1} se selecciona independientemente entre halo, oxo, -CN, $-OR^{Ba}$, $N(R^{Bb})_2$, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-R^{Bd}, haloalquilo C_{1-4}, $-C(O)OR^{Ba}$, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros;

R^{Ba} es independientemente H, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7}, donde el alquilo C_{1-4} y el cicloalquilo

C_{3-7} representados por R^{Ba} están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{B0};

cada R^{B0} es independientemente halo, -CN, -OH, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};

cada R^{Bb} es independientemente H, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7};

R^{Bc} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7};

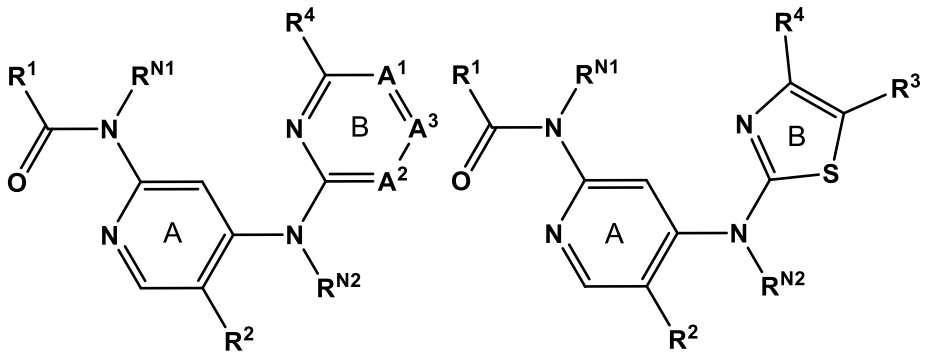
R^{Bd} es $-C(O)OR^{Ba}$, $-N(R^{Bb})_2$, $-OR^{Ba}$, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, o heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros; y

R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-4}.

En una segunda modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, el Anillo B se selecciona de fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno a tres RB; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto o la primera modalidad.

En una tercera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente H o $-CH_3$; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto o el primer aspecto o la segunda modalidad.

En una cuarta modalidad, el compuesto de la presente divulgación está representado por la Fórmula (II) o (III):



(II); (III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

A^1 es N o CR^5, A^2 es N o CR^6, y A^3 es N o CR^3, siempre que no más de uno de A^1, A^2y A^3 sea N;

R^3 se selecciona de H, $-OR^{3a}$, $-N(R^{3b})_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el fenilo y el heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{3c};

R^{3a} es H, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{30};

cada R^{30} es independientemente halo, -CN, –OH, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};

cada R^{3b} es independientemente H, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7};

cada R^{3c} se selecciona independientemente de halo, oxo, -CN, $-OR^{3a}$, $-N(R^{3b})_2$, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-R^{3d}, haloalquilo C_{1-4}, $-C(O)OR^{3a}$, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros;

R^{3d} es –C(O)OR^{3a}, -$N(R^{3b})_2$, -OR^{3a}, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, o heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros; y

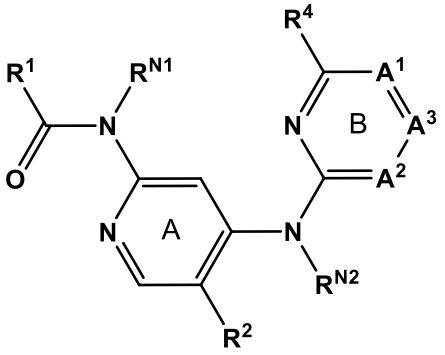
R^4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, -SO_2R^{4a}, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno y cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente halo o alquilo C_{1-4};

R^{4a} es alquilo C_{1-6};

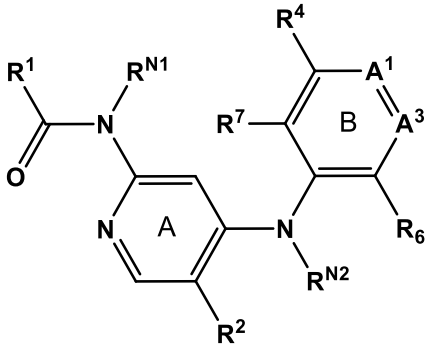
R^5 es H, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros representa por R^5 está opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{50}; y

R^{50}, para cada aparición, es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; y

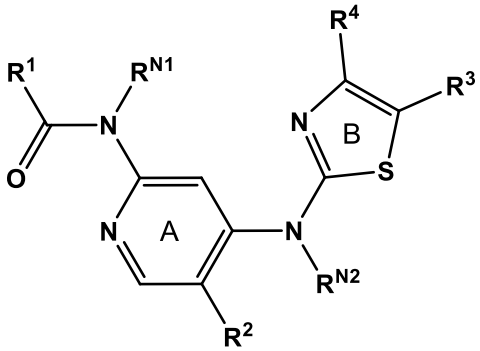
R^6 es H, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-4}; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto de la primera, segunda o tercera modalidad. En una cuarta modalidad alternativa, el compuesto de la presente divulgación está representado por la Fórmula (II), (II') o (III):



(II),



(II'),



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A^1 es N o CR^5, A^2 es N o CR^6, y A^3 es N o CR^3, siempre que no más de uno de A^1, A^2 y A^3 sea N;

R^3 se selecciona de H, halo, -OR^{3a}, $N(R^{3b})_2$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, alquenilo C_2, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el

fenilo y el heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 R^{3c};

R3a es H, alquilo C_{1-4}, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros, o cicloalquilo C_{3-7}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 R30;

cada R30 es independientemente halo, -CN, -OH, alquilo C_{1-4} o alcoxi $C_{1-4;}$

cada R3b es independientemente H, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7};

cada R3c se selecciona independientemente entre halo, oxo, -CN, -OR3a, N(R3b)2, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-R3d, haloalquilo C_{1-4}, -C(O)OR3a, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros;

R3d es -C(O)OR3a, -N(R3b)2, -OR3a, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, o heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros;

R^4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, -C_2haloalquenilo, -SO_2R^{4a}, heterociclociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, y cicloalquilo C_{3-7}, donde el heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros y el cicloalquilo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3}-alcoxi C_{1-3};

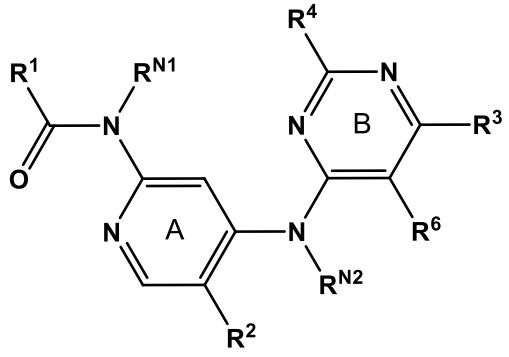
R^{4a} es alquilo C_{1-6};

R^5 es H, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} o heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros representado por R^5 está opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{50}; y

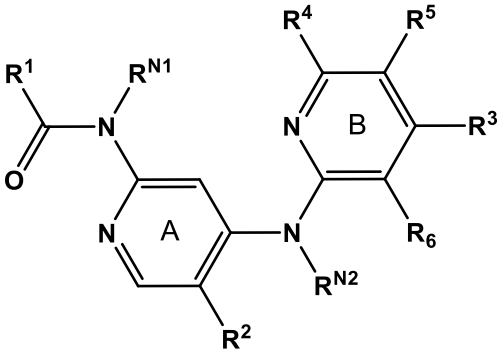
R^{50}, para cada ocurrencia, es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; y

R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-4}; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto o en la primera, segunda o tercera modalidad.

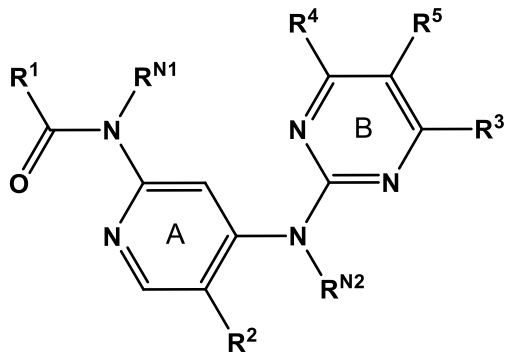
En una quinta modalidad, el compuesto de la presente divulgación está representado por la Fórmula (IV), (V), (VI) o (VII):



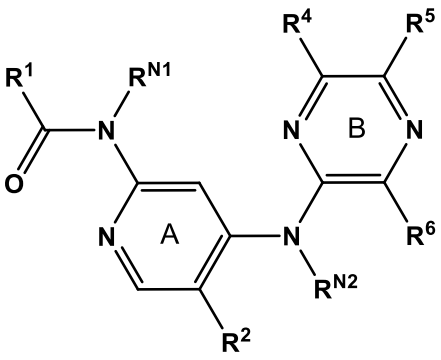
(IV);



(V);

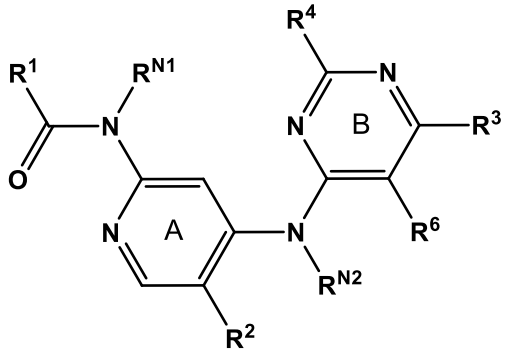


(VI);

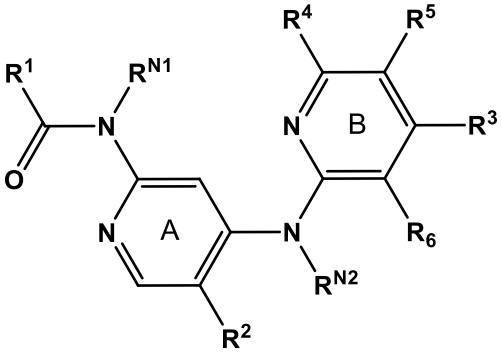


(VII);

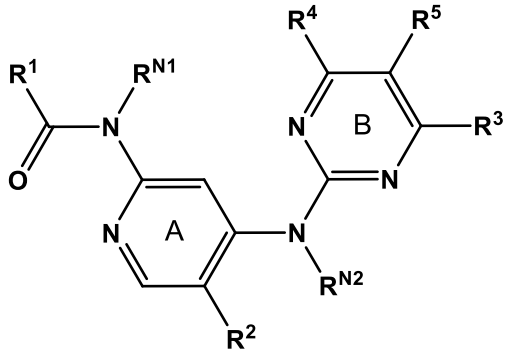
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables en la fórmula (IV), (V), (VI) o (VII) son como se definen en la primera, segunda o tercera modalidad. En una quinta modalidad alternativa, el compuesto de la presente divulgación está representado por las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX):



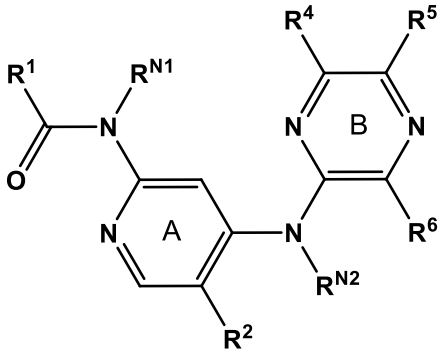
(IV),



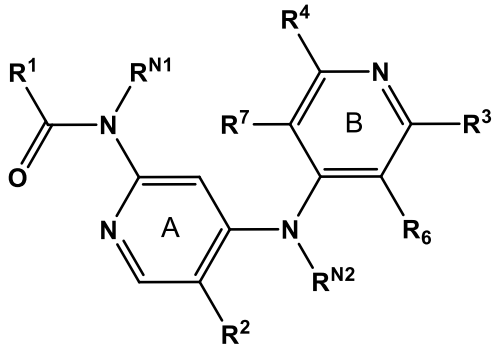
(V),



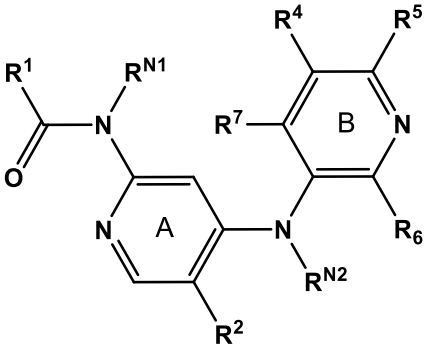
(VI),



(VII),



(VIII),



(IX),

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) son las definidas en la primera, segunda o tercera modalidad.

En una sexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI) (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^1 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-3}; y las variables restantes son como se describen en un primer aspecto de la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta modalidad. En una sexta modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^1 es H, alquilo C_{1-4}, $-OR^{1a}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-3}; R^{1a} es alquilo C_{1-3}; R^{1b} y R^{1c} son cada uno, independientemente, H o alquilo C_{1-3}; y las variables restantes son como se describe en el primer aspecto o en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta modalidad.

En una séptima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^1 se selecciona de -CH3, -CH2CH3, -CH2OCH3, -CH2CH2OCH3 y ciclopropilo; y las variables restantes son las descritas en el primer aspecto o en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta modalidad. En una séptima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^1 se selecciona de H, -CH3, -CH2CH3, -CH2OCH3, -CH2CH2OCH3, -OCH3, -NH2, -NHCH3 y ciclopropilo; y las variables restantes son las descritas en el primer aspecto o en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta modalidad.

En una octava modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-4}, $-OR^{2a}$ y $-N(R^{2b})_2$, en donde el alquilo C_{1-4} representado por R^2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20};

R^{2a} se selecciona de H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el alquilo C_{1-4}, el cicloalquilo C_{3-7} y el heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros representado por R^{2a} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{20};

R^{20} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, $-N(R^{20b})_2$, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el fenilo, el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros y el heteroarilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{200};

R^{2b}, para cada aparición, es independientemente H o alquilo C_{1-3};

R^{20b}, para cada aparición, es independientemente H o alquilo C_{1-3}; y

R^{200}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4},

haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-2} y cicloalquilo C_{3-5}; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

En una octava modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-4}, $-OR^{2a}$ y $-N(R^{2b})_2$, en donde el alquilo C_{1-4} representado por R^2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20};

R^{2a} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{2a} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{20};

R^{20} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-C(O)R^{20b}$, $-C(O)N(R^{20b})_2$, $-N(R^{20b})_2$, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclo bicíclico de 5 a 10 miembros, heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el alquilo C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{200};

R^{2b}, para cada ocurrencia, es independientemente H o alquilo C_{1-3};

R^{20b}, en cada caso, es independientemente H o alquilo C_{1-3}; y

R^{200}, en cada caso, se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-3}-C1-3-alcoxi, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-2} y cicloalquilo C_{3-5}.

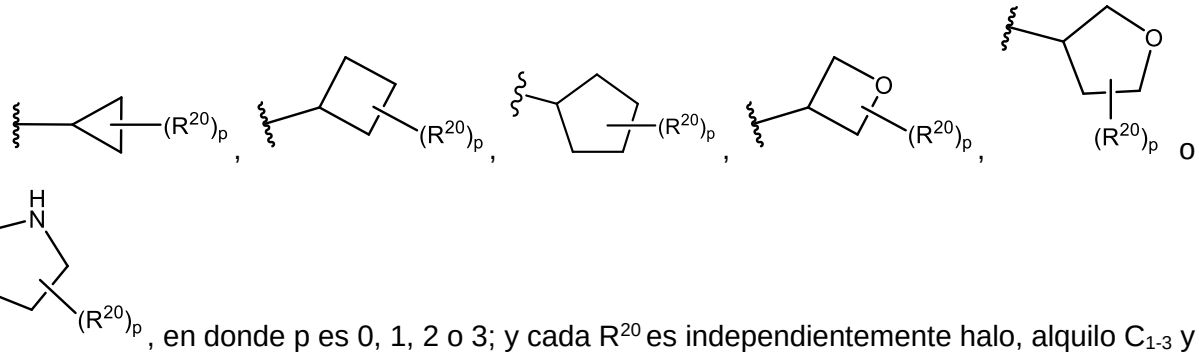
En una novena modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^2 es H, alquilo C_{1-4}, $-OR^{2a}$ o $-N(R^{2b})_2$, en donde el alquilo C_{1-4} representado por R^2 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alcoxi C_{1-3} y $-N(R^{20b})_2$; y R^{2a} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alcoxi C_{1-3} y $-N(R^{20b})_2$; y las variables restantes son como se describe en la octava modalidad.

En una décima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^2 es $-OR^{2a}$; R^{2a} es cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} o el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representado por R^{2a} son cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}; y las variables restantes son como se describe en la octava modalidad. En una décima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), R^2 es $-OR^{2a}$; R^{2a} es cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo monocíclico

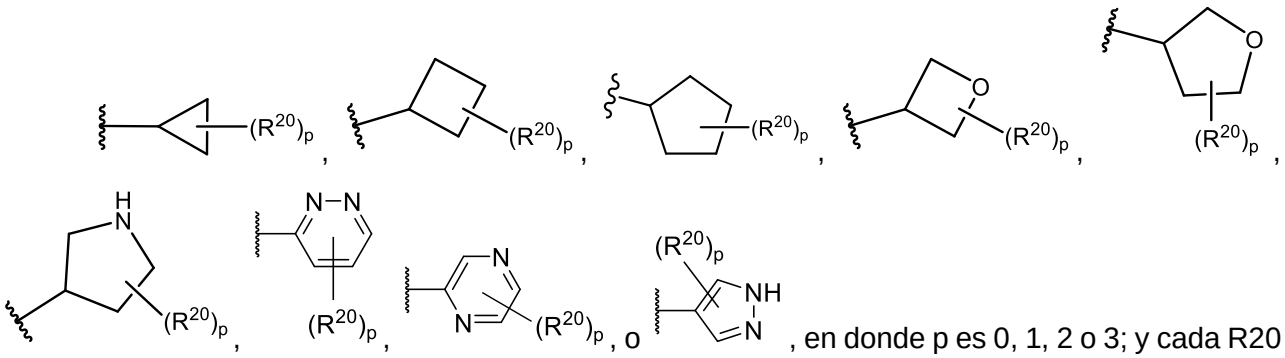
de 4 a 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno y oxígeno, donde el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo de 5 o 6 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R2a están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}; y las variables restantes son las descritas en la octava modalidad.

En una undécima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^{2a} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo o pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}; y las variables restantes son como se describe en la décima modalidad. En una undécima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), R2a es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranoil pirrolidinil, pirazinil, piridazinil o pirazoil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}; y las variables restantes son las descritas en la décima modalidad

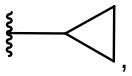
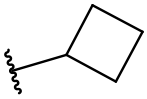
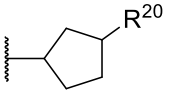
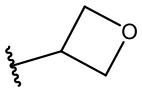
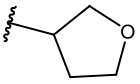
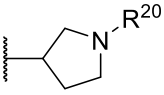
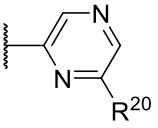
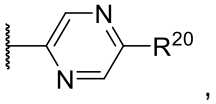
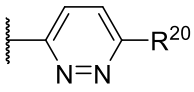
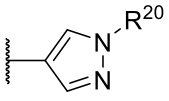
En una duodécima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^{2a} está representado por lo siguiente:



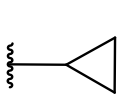
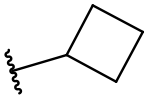
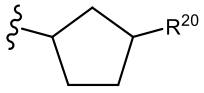
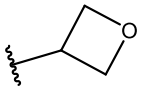
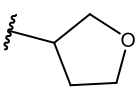
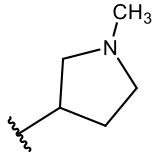
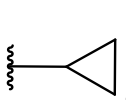
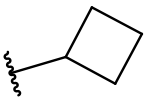
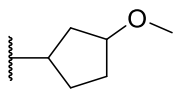
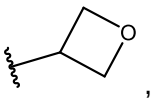
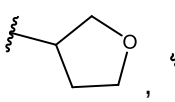
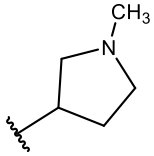
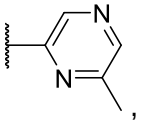
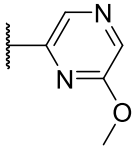
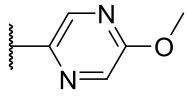
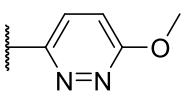
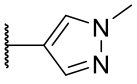
, en donde p es 0, 1, 2 o 3; y cada R^{20} es independientemente halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}; y las variables restantes son como se describe en la décima modalidad. En una duodécima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R2a está representado por lo siguiente:



, en donde p es 0, 1, 2 o 3; y cada R20 es independientemente halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}; y las variables restantes son las descritas en

la décima modalidad. En algunas modalidades, R2a está representado por lo siguiente:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En una decimotercera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^{2a} está representado por lo siguiente:

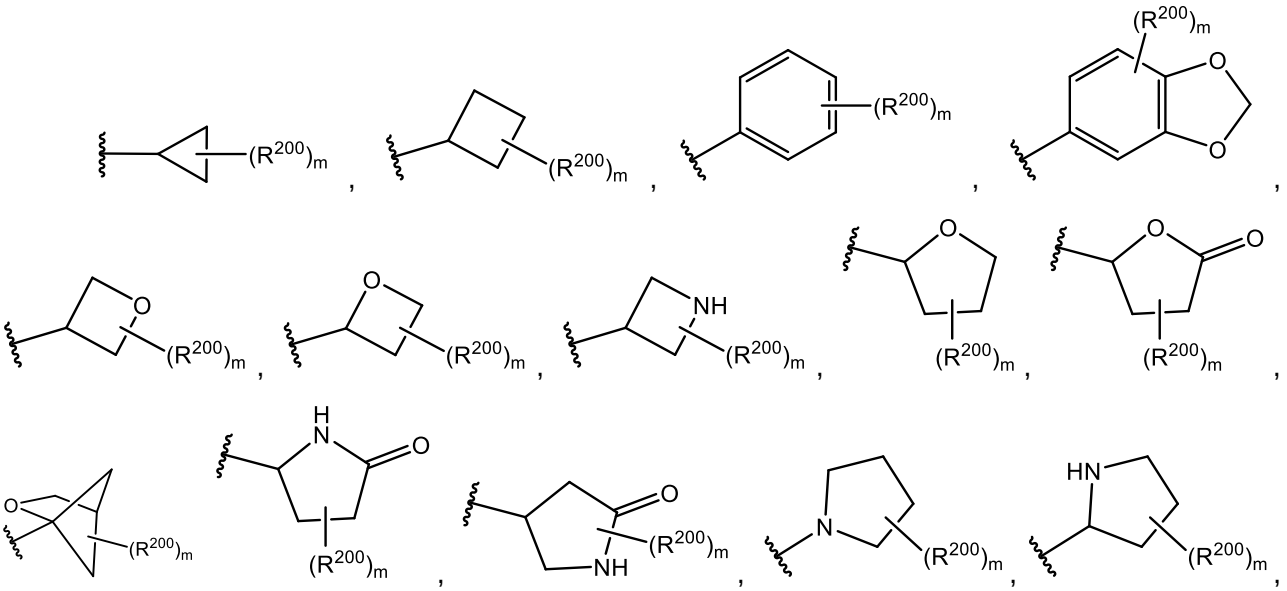
 ,  ,  ,  ,  , o  ; y las variables restantes son como se describe en la duodécima modalidad. En una decimotercera modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R2a está representado por lo siguiente:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ; y las variables restantes son las descritas en la duodécima modalidad.

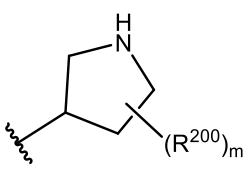
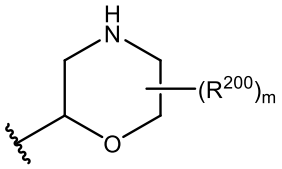
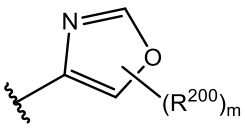
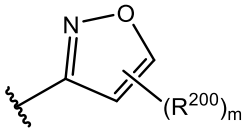
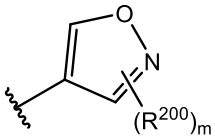
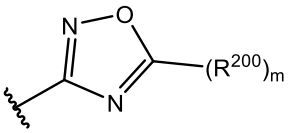
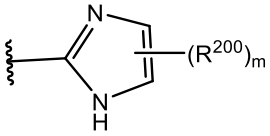
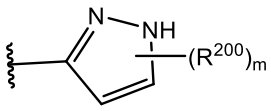
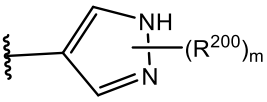
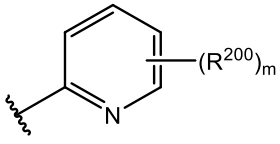
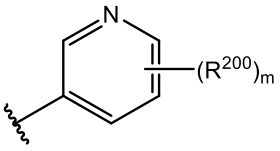
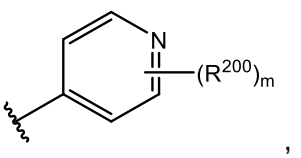
En una decimocuarta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^2 es - OR^{2a} y R^{2a} es alquilo C_{1-4} sustituido con un R^{20}; y R^{20} es fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el fenilo, el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros y el heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{200}; y las variables restantes son como se describe en la octava modalidad. En una decimocuarta modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^2 es -OR^{2a} y R^{2a} es alquilo C_{1-4} sustituido con un R20; y R20 es fenilo, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclo bicíclico de 5 a 10 miembros, heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno y oxígeno, y heteroarilo

monocíclico de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno oxígeno y azufre, donde el fenilo, el cicloalquilo C_{3-6}, el carbociclo bicíclico de 5 a 10 miembros, el heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros y el heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R200; y las variables restantes son las descritas en la octava modalidad.

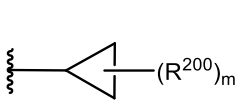
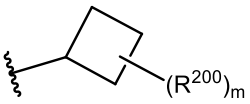
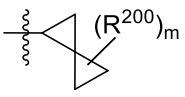
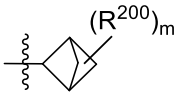
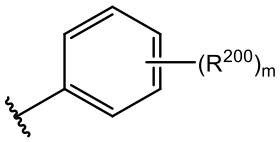
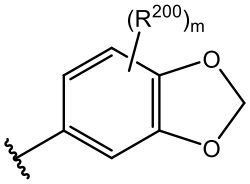
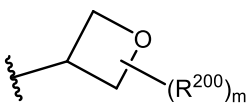
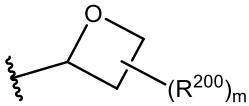
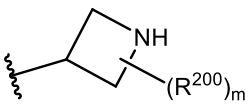
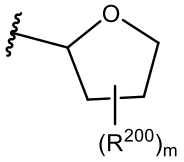
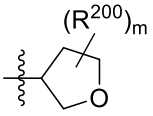
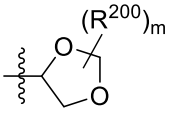
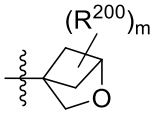
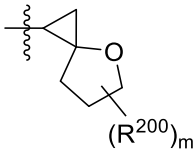
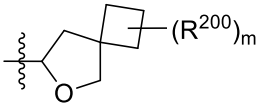
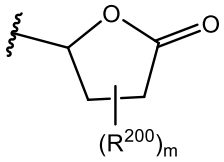
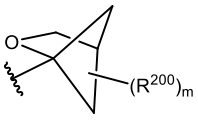
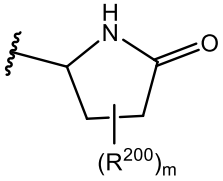
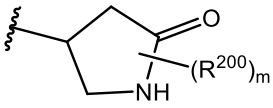
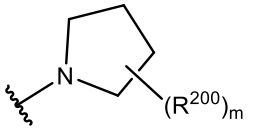
En una decimoquinta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^{20} es independientemente seleccionado de azetindinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, ciclobutilo, ciclopropilo, dihidrofuranonilo, imidazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxabiciclo[2.2.1]hexanilo, oxadiazolilo, oxetanilo, oxazolilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo y tetrahidrofuranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{200}; y las variables restantes son como se describe en la decimocuarta modalidad. En una decimoquinta modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R20 se selecciona independientemente de azetindinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, ciclobutilo, ciclopropilo, espiro[2.2]pentanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-oxaspiro[2.4]heptanilo, 6-oxaspiro[3.4]octanilo, dihidrofururanonilo, 1,3-dioxolanilo, morfolinilo, piperazinilo, 1,4-dioxanilo, 5,8-dioxaspiro[3.5]nonanilo, tetrahidropiranilo, 3-oxabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-oxabiciclo[2.2.2]octanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, imidazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxabiciclo[2.2.1]hexanilo, oxadiazolilo, oxetanilo, oxazolilo, fenilo, furanilo, tiazoílo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazoílo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilo y tetrahidrofuranoilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R200; y las variables restantes son las descritas en la decimocuarta modalidad.

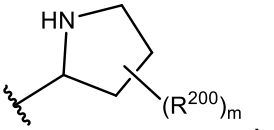
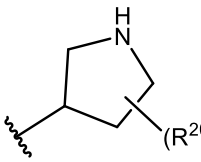
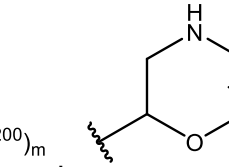
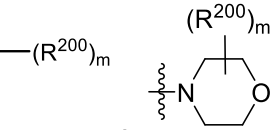
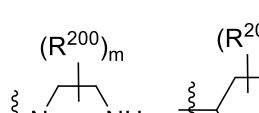
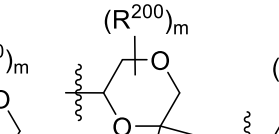
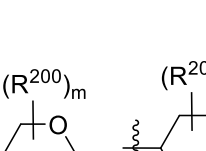
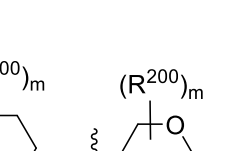
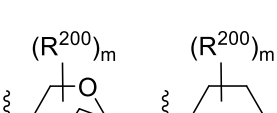
En una decimosexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^{20} es independientemente seleccionado de:

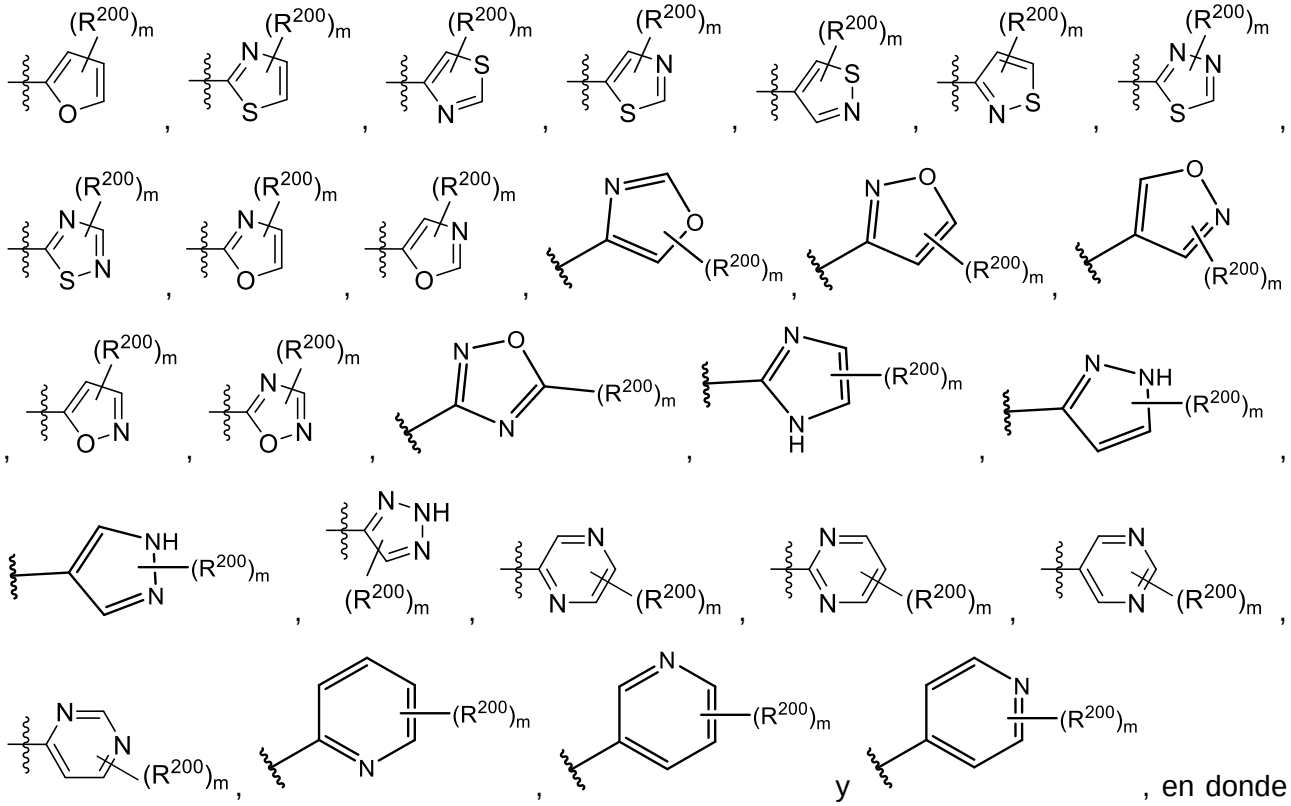














y

, en donde m es 0, 1 o 2 según lo permita la valencia; y las variables restantes son como se describe en la decimocuarta modalidad. En una decimosexta modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R20 se selecciona independientemente de:

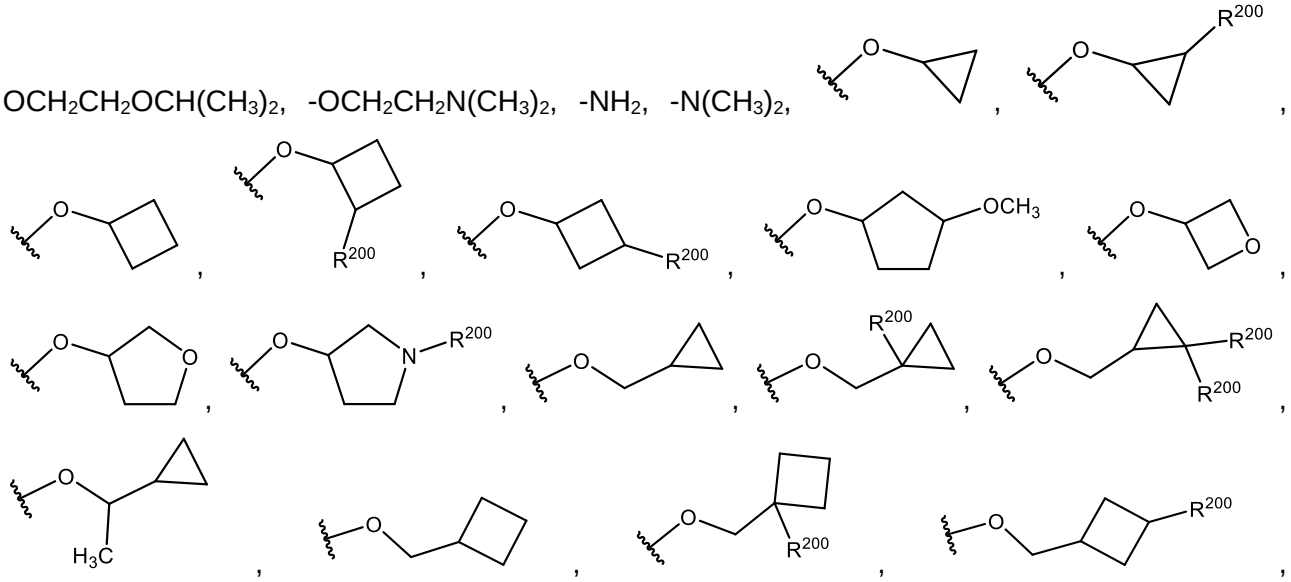





















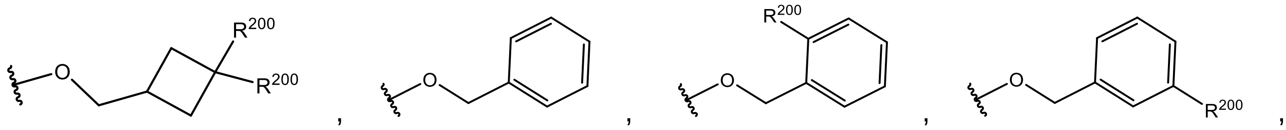










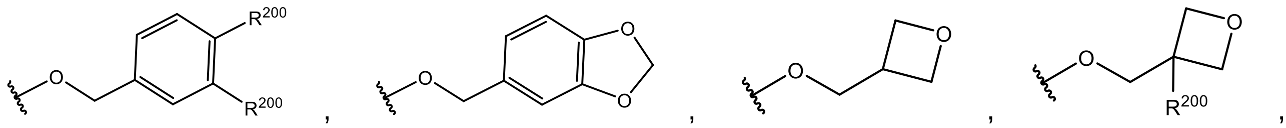


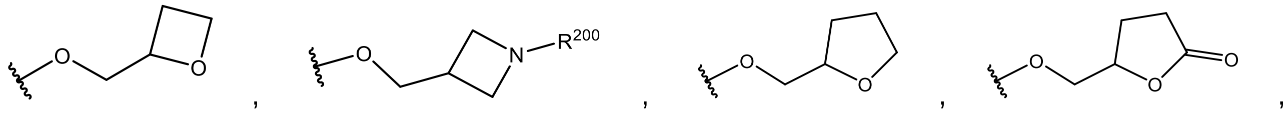
m es 0, 1 o 2 según lo permita la valencia; y las variables restantes son las descritas en la decimocuarta modalidad.

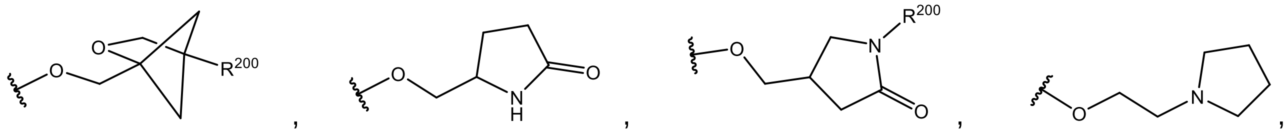
En una decimoséptima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^2 se selecciona de H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, ciclopropilo, $-CH_2OCH_3$, OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCD_2CH_3$, $-OCD_2CD_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCF_2H$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)OCH_3$, $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$,

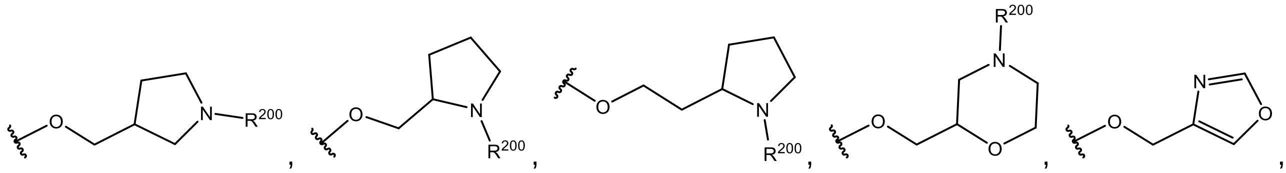


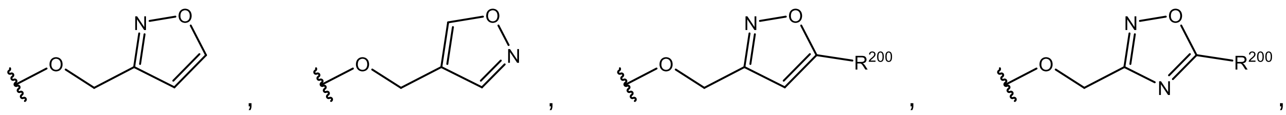


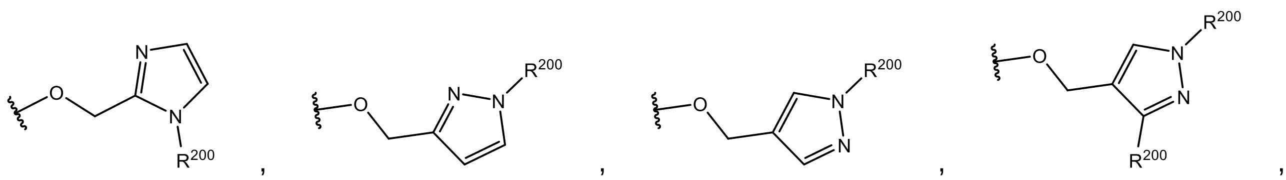


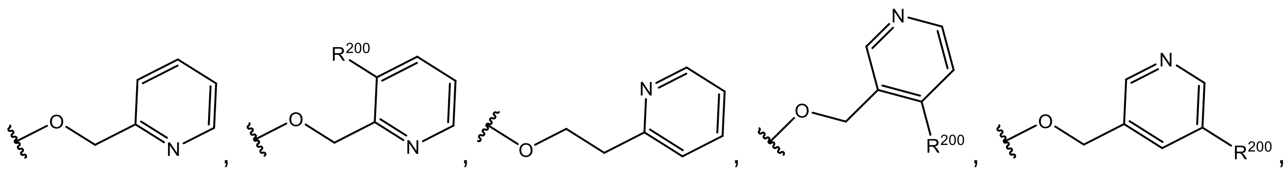


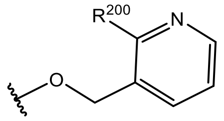
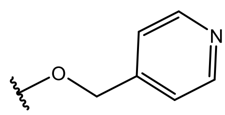


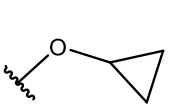
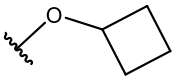
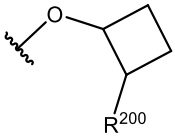
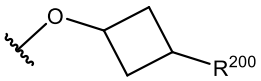
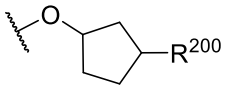
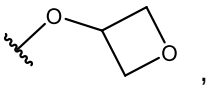
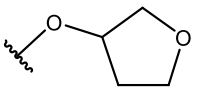
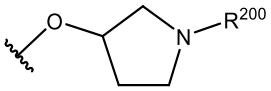
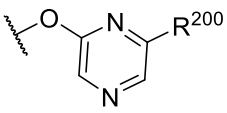
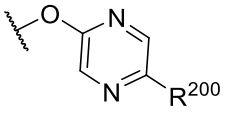
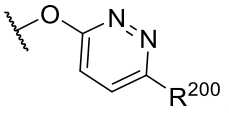
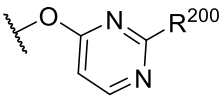
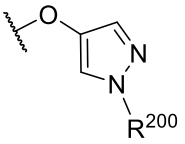
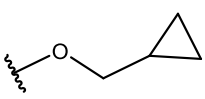
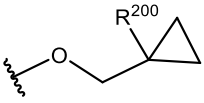
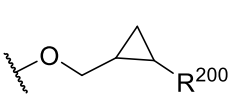
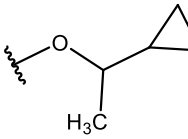
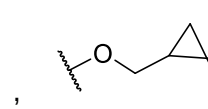
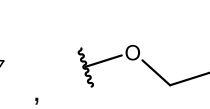
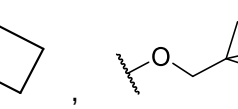
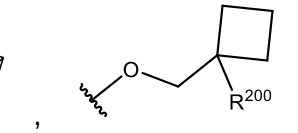
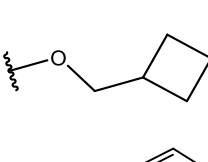
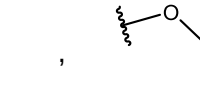
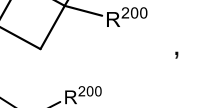
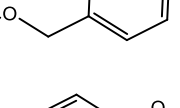
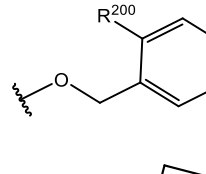
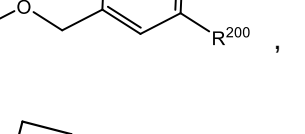
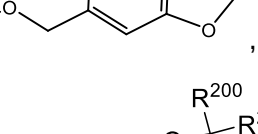
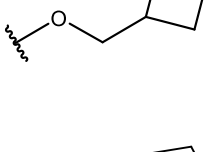
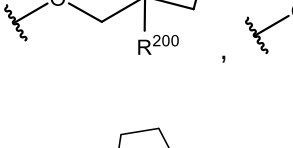
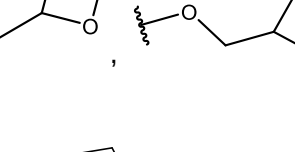
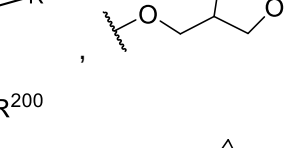
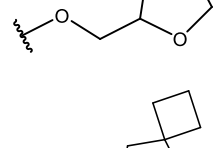
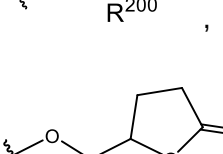
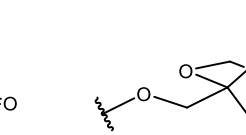
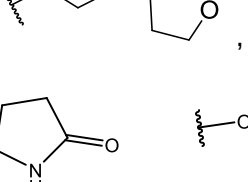
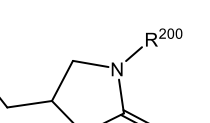
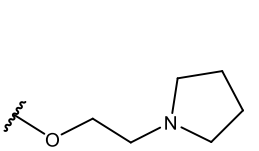
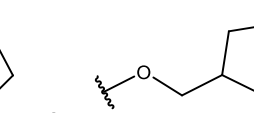
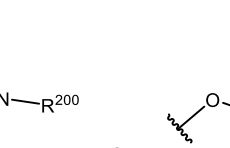
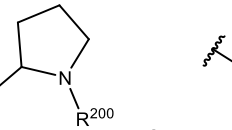
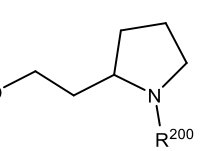


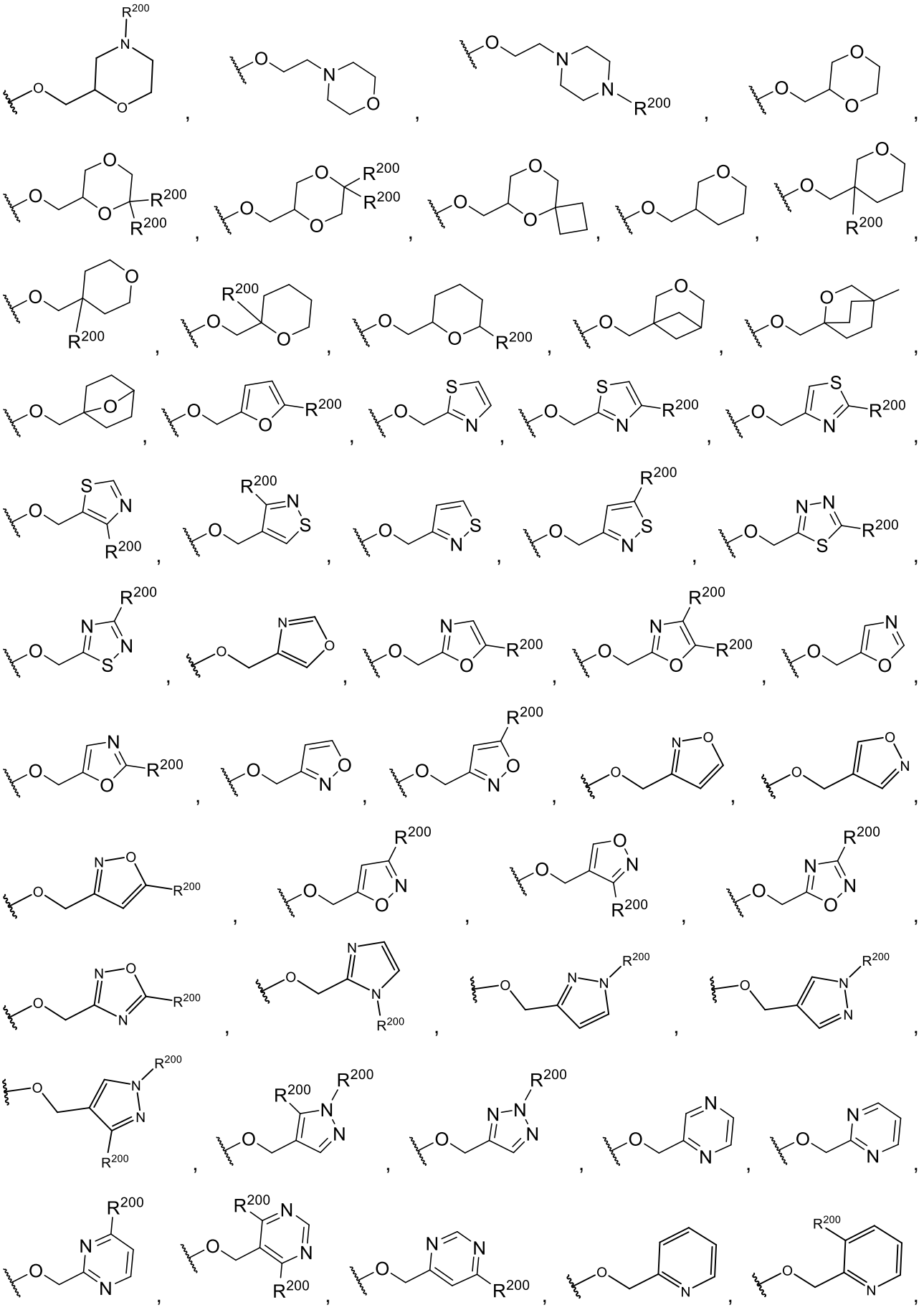


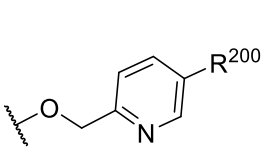
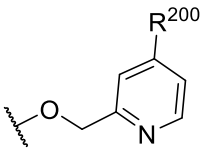
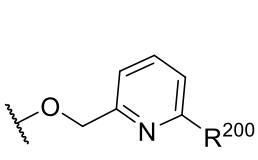
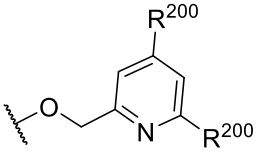
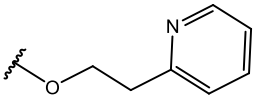
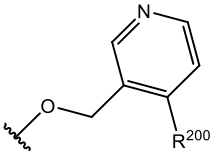
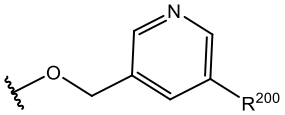
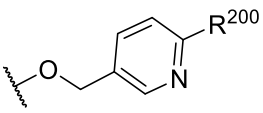
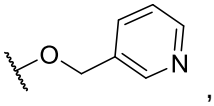
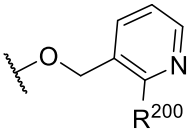
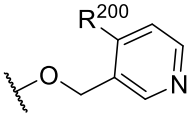
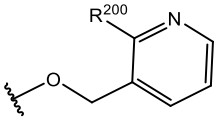
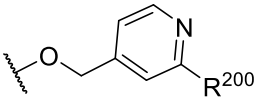
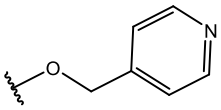




 y  ; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad. En una decimoséptima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R2 se selecciona de H, -F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_2$-ciclopropilo, ciclopropilo, $-CH_2OCH_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCD_2CH_3$, $-OCD_2CD_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2CH(CH_3)F$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CHFCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CHF$-ciclobutilo, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(OCH_3)CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCF_2H$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)OCH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)OC(CH_3)_3$, -

$OCH_2CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OC(CH_3)_3$, -OCH2CH2O-ciclopropilo, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(O)NHCH_3$, $-OCH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , ,



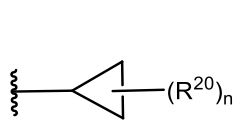
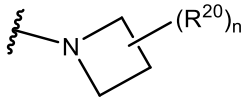
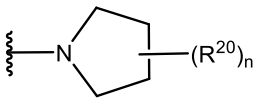
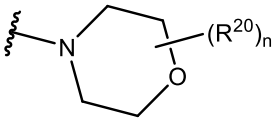
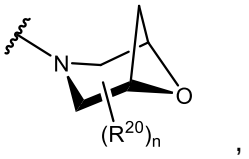
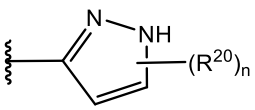
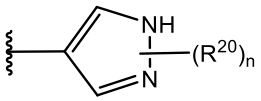
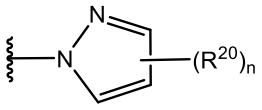
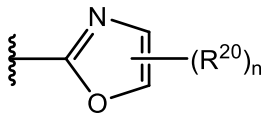
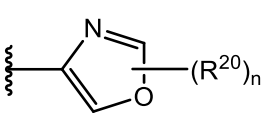
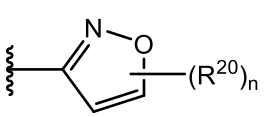
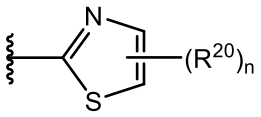
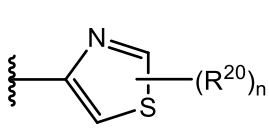
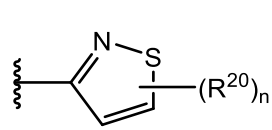
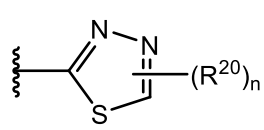
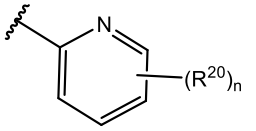
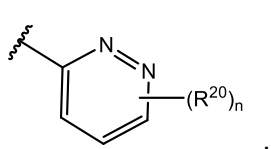
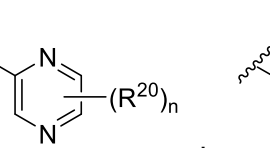
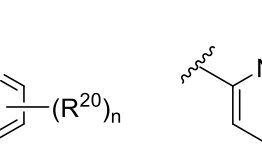
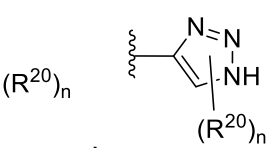
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y las variables restantes son las descritas en el primer aspecto o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

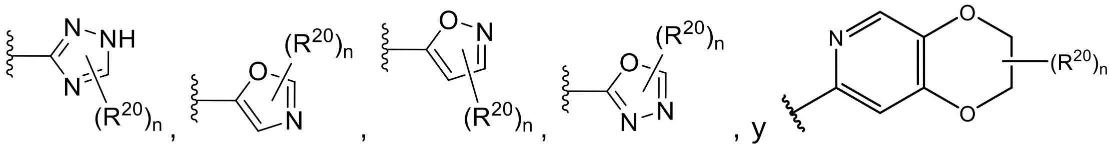
En una decimoctava modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^{200}, para cada aparición, se selecciona independientemente de F, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$ y ciclopropilo; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto de la modalidad primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimoséptima. En una decimoctava modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R200, para cada ocurrencia, se selecciona independientemente de F, -CN, -CH3, -CH2F, -CF3, -CH2CH3, -CH(CH3)2, -CH2OCH3, -OCH3, ciclobutilo y ciclopropilo; y las variables restantes son las descritas en el primer aspecto o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimoséptima modalidad.

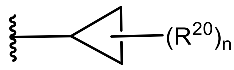
En una decimonovena modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^2 es cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^{20}; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

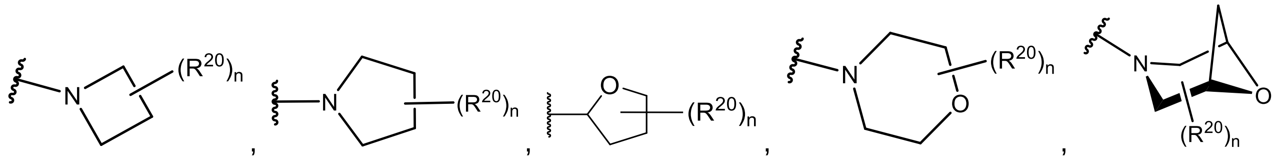
En una vigésima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^2 se selecciona de azetidinilo, ciclopropilo, dioxino[2,3-*d*]piridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, oxaazabiciclo[3.1.1]heptanilo, oxazolilo, piradazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazoilo, oxazoilo, isoxazoilo, oxadiazoilo, tiadiazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales

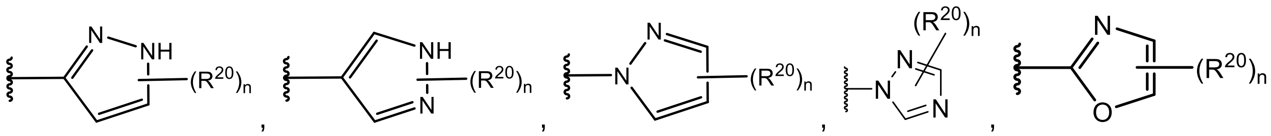
está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^{20}; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad. En una vigésima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, R2 se selecciona de azetidinilo, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, dioxino[2,3-*d*]piridinilo, piridazinonilo, pirimidinonilo, pirazinonilo, isoxazolilo, isotiazolilo, morfolinilo, oxaazabiciclo[3.1.1]heptanilo, oxazolilo, piradazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, pirimidinilo, triazoilo, imidazolilo, oxazoilo, isoxazoilo, oxadiazoilo, pirrolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, 6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5 -a]pirazin-8(5H)-onilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazinilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1 ,5-a]pirimidinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirazina, 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1 ,4]oxazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-onilo, furo[3,4-d]pirimidin-5(7H)-onilo, 5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidinilo, 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2 ,3-b]piridinilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolilo y 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R20; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto o la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

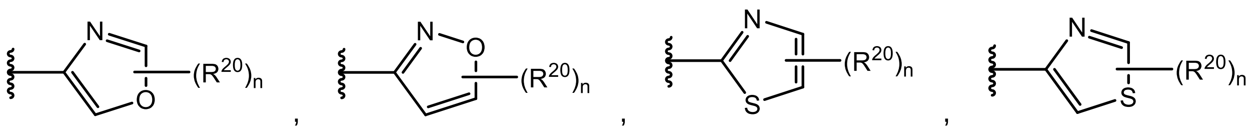
En una vigésima primera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^2 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , .

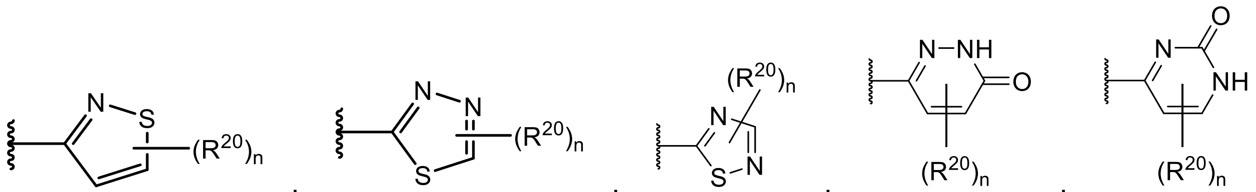


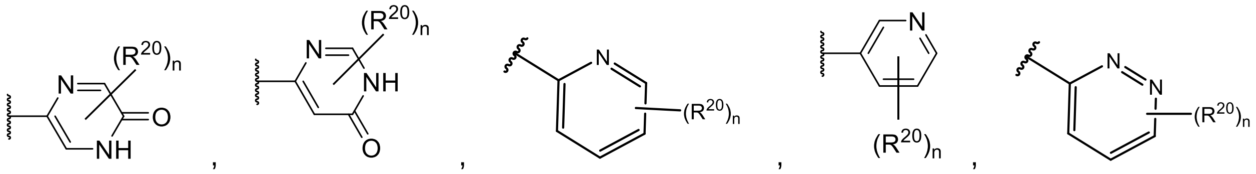
, en donde n es 0, 1 o 2; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad. En una vigesimoprimera modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R2 se selecciona de  ,

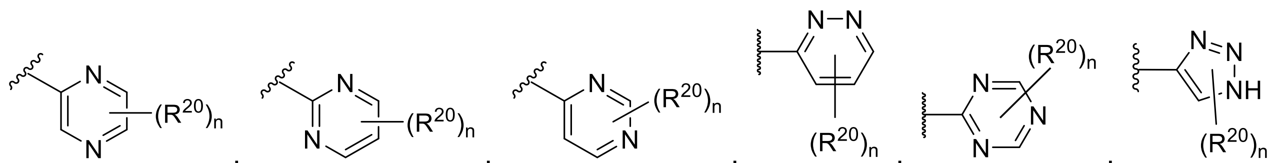


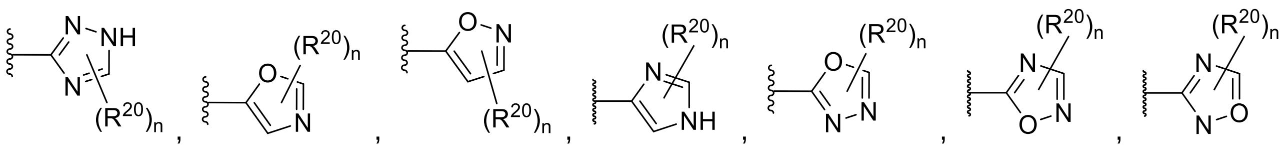


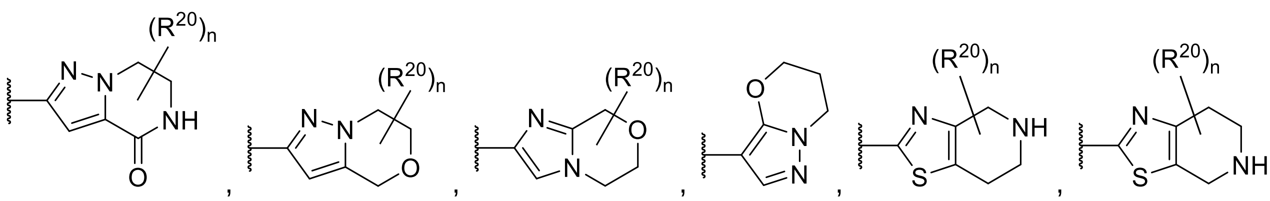


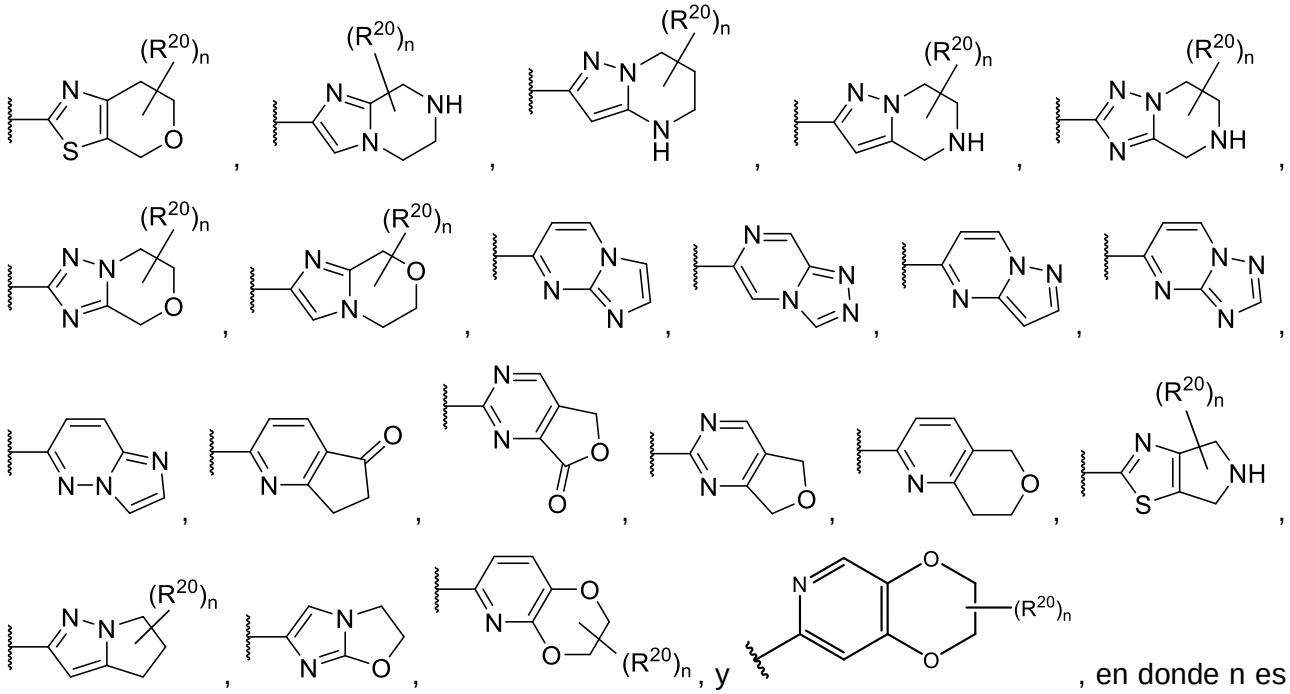










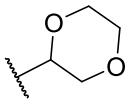
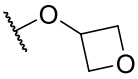
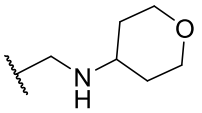
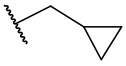
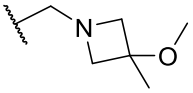
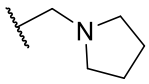
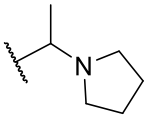
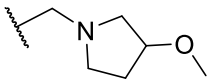
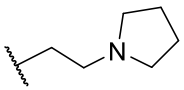
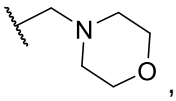
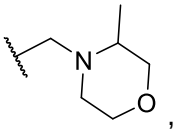
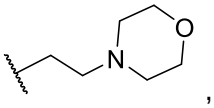
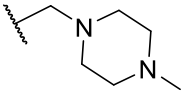
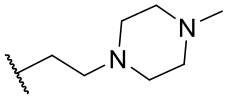
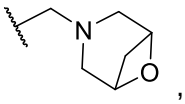
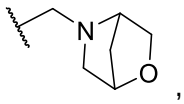
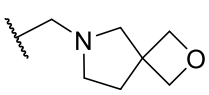
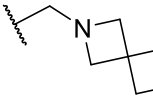
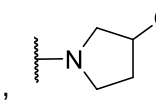
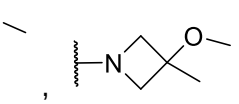
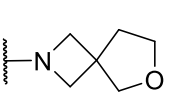
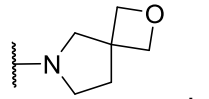
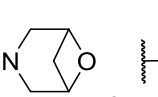
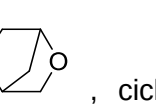
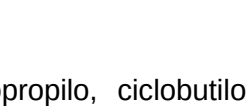
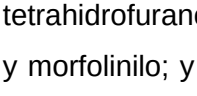
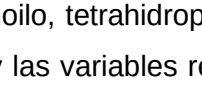
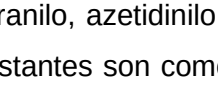
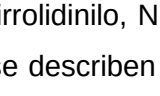
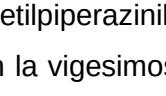


, en donde n es 0, 1 o 2; y las variables restantes son las descritas en el primer aspecto o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

En una vigésima segunda modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^{20}, para cada aparición, es independientemente halo, -CN, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-43}, alcoxi C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6}; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto de la modalidad primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, decimonovena, vigésima o vigésima primera.

En una vigesimosegunda modalidad alternativa, para los compuestos de fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R20, para cada ocurrencia, es independientemente halo, -CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, OR20c, N(R20b)2 -C(O)alquilo C_{1-3}, -SO2alquilo C_{1-3}, P(O)(alquilo C_{1-3})2, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, donde el alquilo C_{1-4} representado por R20 está opcionalmente sustituido por -CN, OH, -N(R20b)2, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, y heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4}, R20c es H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, o heterociclilo monocíclico de 4 miembros, en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-3}; donde el heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros representado por R20 está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-3}; cada R20b es, independientemente, H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-3}; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, decimonovena, vigésima o vigesimoprimera modalidad.

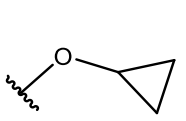
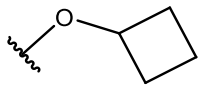
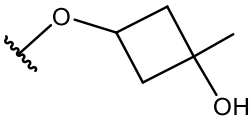
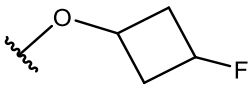
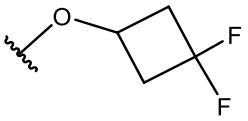
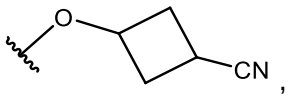
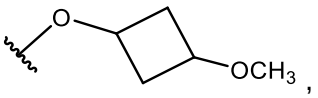
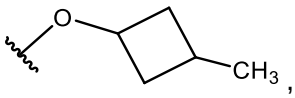
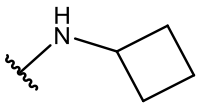
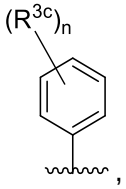
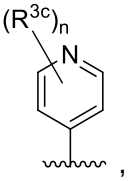
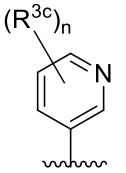
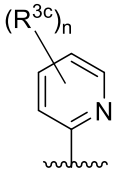
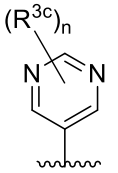
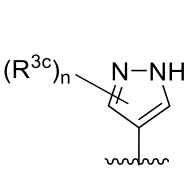
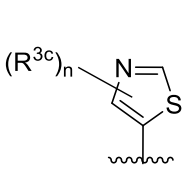
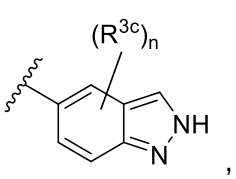
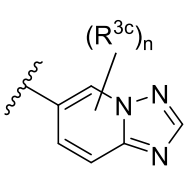
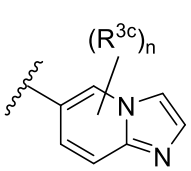
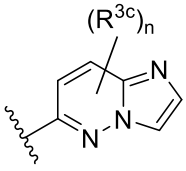
En una vigesimotercera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R20, para cada ocurrencia, se selecciona independientemente de F, -CN, -OCH3, -CH3, -CHF2, ciclopropilo y ciclobutilo; y las variables restantes son como se describen en la vigesimosegunda modalidad. En

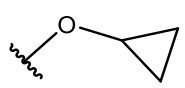
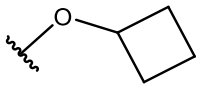
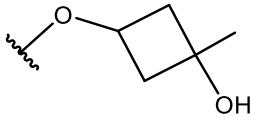
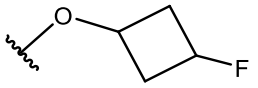
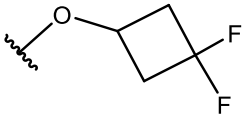
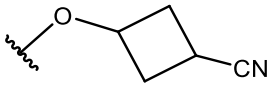
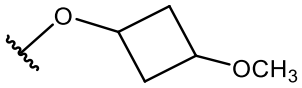
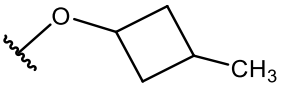
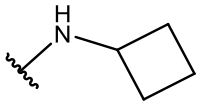
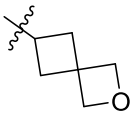
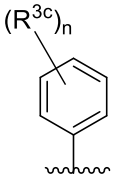
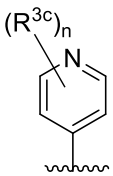
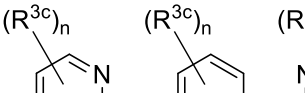
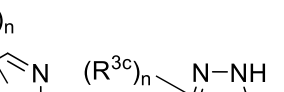
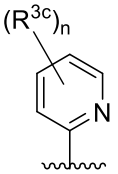
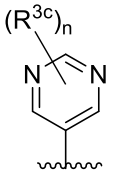
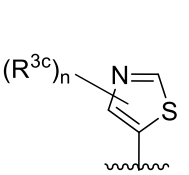
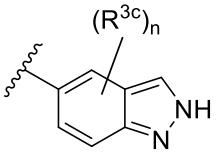
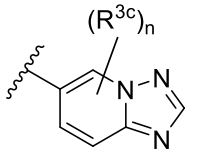
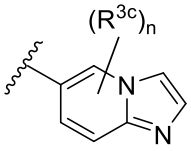
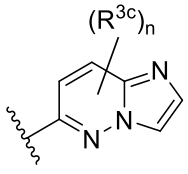
una vigesimotercera modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R20, para cada ocurrencia, se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $–CH_3$, $-CD_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2C(OCH_3)(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_3$, SO_2CH_3, $-SO_2CH_2CH_3$, $P(O)(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, N-metilpiperazinilo, N-metilmorfolinilo y morfolinilo; y las variables restantes son como se describen en la vigesimosegunda modalidad. En algunas modalidades, R20, para cada ocurrencia, se selecciona independientemente de F, -CN, -OCH3, -CH3, -CHF2, ciclopropilo y ciclobutilo.

En una vigésima cuarta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^3 se selecciona de H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, $-OR^{3a}$, $-N(R^{3b})_2$ fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazoílo, tiazoilo, indazoilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo,imidazo[1,2-a]piridinilo e imidazo[1,2-b]piridazinilo, en donde el fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazoílo, tiazoilo, indazoilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{3c}; R^{3a} es H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-3} y el cicloalquilo C_{3-6} representados por R^{3a} están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN , alquilo C_{1-2}, -OH y alcoxi C_{1-2}; cada R^{3b}, para cada aparición, es independientemente H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5}; cada R^{3c} se selecciona independientemente de halo, oxo, -CN, $-OR^{3a}$, $-N(R^{3b})_2$, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-R^{3d}, haloalquilo C_{1-4}, $-C(O)OR^{3a}$, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo y morfolinilo; R^{3d} es $–C(O)OR^{3a}$, $-N(R^{3b})_2$, $-OR^{3a}$, ciclopropilo o morfolinilo; y las variables restantes son como se describen en la

modalidad cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, o vigésima tercera. En una vigesimocuarta modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R3 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-4}, alquilo C C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, -OR3a, N(R3b)2, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazoilo, tiazolo, indazoilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, donde el fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazoilo, tiazoloilo, indazoilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo están cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 R3c; R3a es H, alquilo C_{1-3}, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros, o cicloalquilo C_{3-6}, donde el alquilo C_{1-3} y el cicloalquilo C_{3-6} representados por R3a están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CN, alquilo C_{1-2}, -OH y alcoxi C_{1-2}; cada R3b, para cada ocurrencia, es independientemente H, alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-5}; cada R3c se selecciona independientemente entre halo, oxo, -CN, -OR3a, N(R3b)2, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-R^{3d}, haloalquilo C_{1-4}, -C(O)OR3a, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo o morfolinilo; R3d es -C(O)OR3a, -N(R3b)2, -OR3a, ciclopropilo o morfolinilo; y las variables restantes son las descritas en la cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda o vigesimotercera modalidad.

En una vigésima quinta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^3 se selecciona de H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_3$,

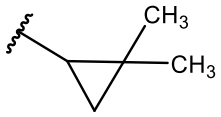

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

, en donde n es 0, 1 o 2; y las variables restantes

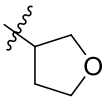
son como se describe en la vigésima cuarta modalidad. En una vigesimoquinta modalidad alternativa, para los compuestos de fórmula (I), (II'), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R3 se selecciona de H, -F, -Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, $-CH{=}CH_2$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , ,  ,  , ,  ,  ,  ,  , y  , en donde n es 0, 1 o 2; y las variables restantes son las descritas en la vigesimocuarta modalidad.

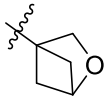
En una vigésima sexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada R^{3c} se selecciona individualmente de –CN, F, $–OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2$-ciclopropilo, $-CH_2CH_2$-morfolinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, y morfolinilo; y las variables restantes son las descritas en la cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta o vigesimoquinta modalidad. En una vigesimosexta modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada R3c se selecciona individualmente de -CN, -F, -Cl, -OCH3, -CH3, -CH2CH3, -CH(CH3)2, -CH2CH(CH3)2, -CHF2, -CH2CF3, -CF3, -CD3, -CH2CH2OCH3, -CH2-ciclopropil, -CH2CH2-morfolinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, -CH2C(O)OH, -C(O)OC(CH3)3, -CH2CH2N(CH3)2, oxetanilo y morfolinilo; y las variables restantes son las descritas en la cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera,

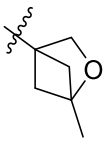
vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta o vigesimoquinta modalidad.

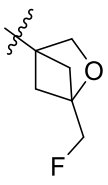
En una vigésima séptima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX)o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^4 se selecciona de haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C_{1-3}; y las variables restantes son como se describen en la cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta o vigésima sexta modalidad. En una vigesimoséptima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^4 se selecciona de haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-3}, alquilo C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, alquenilo C_{2-4}, haloalquenilo C_{2-4}, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros, y cicloalquilo C_{3-6}, donde el heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros, y el cicloalquilo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3}; y las variables restantes son las descritas en la cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta o vigesimosexta modalidad. .

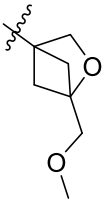
En una vigésima octava modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^4 se selecciona de-CF_2CH_3, -CF_2CFH_2, -$CFHCFH_2$, -$CF_2CH_2CH_3$, -$CF(CH_3)_2$, y 

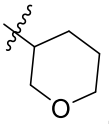
; y las variables restantes son como se describe en la vigésimo séptima modalidad. En una vigesimoséptima modalidad alternativa, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^4 se selecciona de -CF_2CH_3, -CF_2CFH_2, -$CFHCFH_2$, -$CF(CH_3)_2$, -$CF(CH_3)CFH_2$, -$CH(CH_3)CFH_2$, -$CF_2CH_2CH_3$, -$CF(CH_3)_2$, -OCH_3, -$OCHF_2$, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -$CF{=}CH_2$, 

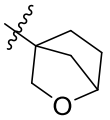
, 

, 

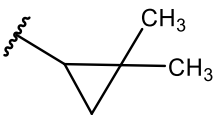
, 

, 

, 

, 

, 

, y 

; y las variables restantes son las descritas en la vigesimoséptima modalidad.

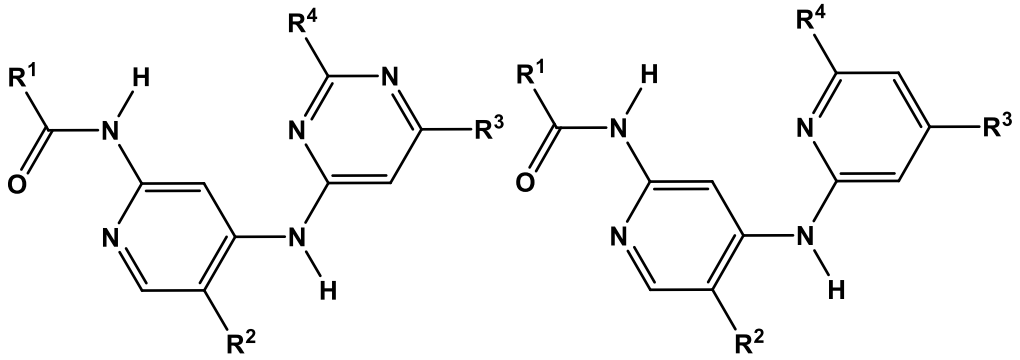
En una vigésima novena modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^5 es H o heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el heteroarilo de 5 miembros representado por R^5 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{50}; y las variables restantes son como se describen en la cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésima primera, vigésima segunda, vigésima tercera, vigésima cuarta, vigésima quinta, vigésima sexta, vigésima séptima o vigésima octava modalidad.

En una trigésima modalidad, para los compuestos de Fórmula Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^5 es H o pirazolilo opcional sustituido por 1 a 3 R^{50}; y las variables restantes son las descritas en la cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésimo primera, vigésimo segunda, vigésimo tercera, vigésimo cuarta, vigésimo quinta, vigésimo sexta, vigésimo séptima, vigésimo octava o vigésimo novena modalidad.

En algunas modalidades, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^6 es H, halo, alcoxi C_{1-3}, y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto o cualquiera de las modalidades descritas anteriormente. Alternativamente, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^6 es H, -F, o $-OCH_3$, y las variables restantes son como se describe en el primer aspecto o cualquiera de las modalidades descritas anteriormente.

En algunas modalidades, para los compuestos de Fórmula (I), (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^7 es H, y las variables restantes son como se describe en el primer aspecto o cualquiera de las modalidades descritas anteriormente.

En una trigésima primera modalidad, el compuesto de la presente descripción está representado por la Fórmula (IV-1) o (V-1):



(IV-1) o (V-1),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^1 es alquilo C_{1-3};

R^2 es -OR^{2a} o heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3};

R^{2a} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con R^{20};

R^{20} es alcoxi C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-2};

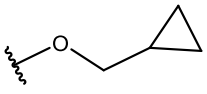
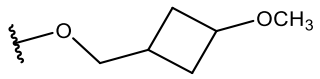
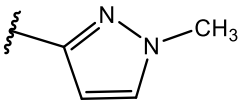
R^3 se selecciona de H, -OR^{3a}, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6} y pirazoílo, en donde el pirazoílo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{3c};

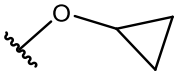
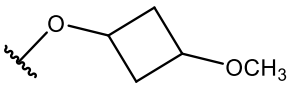
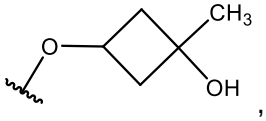
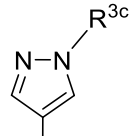
R^{3a} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C_{1-3}, alquilo C_{1-3} y -OH;

R^{3c} es alquilo C_{1-3}; y

R^4 es haloalquilo C_{1-3}; y las variables restantes son como se describe en el primer aspecto de la primera modalidad.

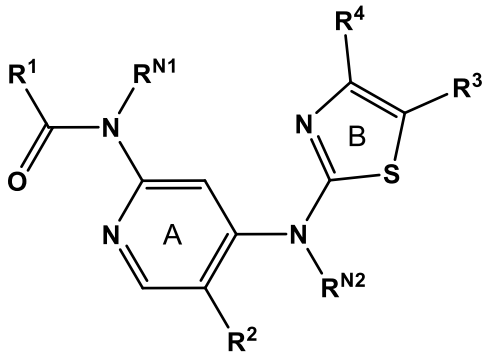
En una trigésima segunda modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (IV-1) o (V-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^1 es -CH_3; y las variables restantes son como se describe en la trigésima primera modalidad.

En una trigésima tercera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (IV-1) o (V-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^2 se selecciona de –OCH_3, -OCD_3,–OCH_2CH_3, -OCD_2CH_3, -OCD_2CD_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$,  ,  y  ; y las variables restantes son como se describen en la modalidad trigésima primera o trigésima segunda.

En una trigésima cuarta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (IV-1), o (V-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^3 se selecciona de H, –CH_3, -CH_2CH_3, ciclopropilo, -OCH_3, –$OCH_2CH_2OCH_3$,  ,  ,  ,  y ; y las variables restantes son como se describen en la trigésima primera, trigésima segunda, o trigésima tercera modalidad.

En una trigésima quinta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I), (IV-1) o (V-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, R^{3c} es –CH_3, R^4 es –CF_2CH_3, -CF_2CFH_2, -$CFHCFH_2$, -$CF_2CH_2CH_3$, -$CF(CH_3)_2$; y las variables restantes son como se describen en la modalidad trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera o trigésima cuarta.

En una trigésimo sexta modalidad, el compuesto de la presente divulgación está representado por la Fórmula (III):



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R^1 es alquilo C_{1-6};

R^2 es alcoxi C_{1-4};

R^3 es H o alquilo C_{1-6};

R^4 es haloalquilo C_{1-4} o heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno; y

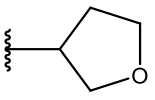
R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3}; y las variables restantes son como se describen en el primer aspecto de la primera, segunda o tercera modalidad.

En una trigésima séptima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^1 es $–CH_3$; y las variables restantes son las descritas en la trigésima sexta modalidad.

En una trigésima octava modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^2 es $–OCH_2CH_3$ o $–OCH_2CH_2OCH_3$; y las variables restantes son como se describen en la trigésima sexta o trigésima séptima modalidad.

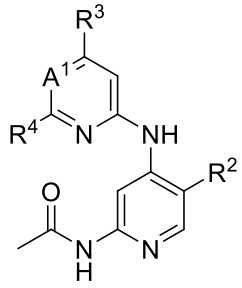
En una trigésima novena modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^3 es H o $-CH_3$; y las variables restantes son como se describen en la trigésima sexta, trigésima séptima o trigésima octava modalidad.

En una cuadragésima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^4 es haloalquilo C_{1-3} o tetrahidrofuranoilo; y las variables restantes son las descritas en la trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava o trigésima novena modalidad.

En una cuadragésima primera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^4 es $–CF_2CH_3$ o 

; y las variables restantes son como se describe en la cuadragésima modalidad.

En una cuadragésima segunda modalidad, el compuesto de la presente divulgación está representado por la Fórmula (X):


(X);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A^1 es N o CH;

R2 es $-OR^{2a}$, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros, donde el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o el heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos R20;

R2a es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-3};

R20 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por -N(alquilo C_{1-3})2;

R3 es H, alquilo C_{1-3}, o -OR3a;

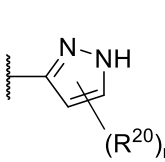
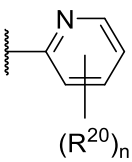
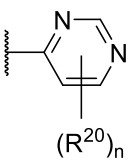
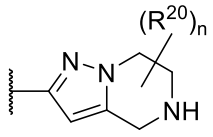
R3a es cicloalquilo C_{3-4} o;

R^4 es haloalquilo C_{1-4} o heterociclilo bicíclico de 5 a 7 miembros; y las variables restantes son las descritas en el primer aspecto o primera modalidad.

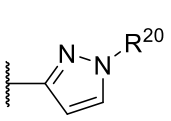
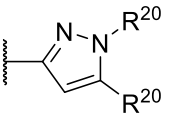
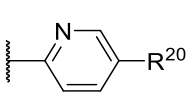
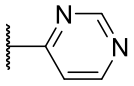
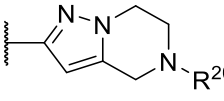
En una cuadragésima tercera modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, A1 es N; y las variables restantes son las descritas en la cuadragésima segunda modalidad.

En una cuadragésima cuarta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R2 es -OCH3, -OCH2CH3, o -OCH2CH2OCH3; y las variables restantes son las descritas en la cuadragésima segunda o cuadragésima tercera modalidad.

En una cuadragésima quinta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R2 es pirazoil piridinilo, pirimidinilo, o 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos R20; y las variables restantes son las descritas en la cuadragésima segunda o cuadragésima tercera modalidad.

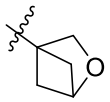
En una cuadragésima sexta modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R2 es  ,  ,  ,  , donde n es 0, 1 o 2; y las variables restantes son las descritas en la cuadragésima

quinta modalidad.

En una cuadragésima séptima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R2 es  ,  ,  ,  , o  ; y las variables restantes son las descritas en la cuadragésima sexta modalidad.

En una cuadragésima octava modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada R20 es, independientemente, -CH3, -CH2CH3, o -CH2N(CH3)2; y las variables restantes son como se describen en la cuadragésima segunda, cuadragésima tercera, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta o cuadragésima séptima modalidad.

En una cuadragésima novena modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^3 es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o -O-ciclopropilo; y las variables restantes son las descritas en la cuadragésima segunda, cuadragésima tercera, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima o cuadragésima octava modalidad.

En una quincuagésima modalidad, para los compuestos de Fórmula (I) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R^4 es $-CF_2CH_3$ o  ; y las variables restantes son las descritas en la cuadragésima segunda, cuadragésima tercera, cuadragésima cuarta, cuadragésima quinta, cuadragésima sexta, cuadragésima séptima, cuadragésima octava o cuadragésima novena modalidad.

En una quincuagésima primera modalidad, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((4-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((4-(1,1-difluoroetil)pirimidin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-ciclobutiloxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-propan-2-iloxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)propanamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(5-(ciclopropilmetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-

il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-(3-metoxiciclobutil)oxipiridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-(3-metoxiciclobutil)oxipiridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(3-metoxiciclobutil)oxipirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(3-metoxiciclobutil)oxipirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(2,2-difluoroetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)acetamida; ácido fórmico;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)-2-metoxiacetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)-3-metoxipropanamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida;

N-(5-ciclopropil-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il) amino)-5-fenilmetoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(5-etoxi-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(5-ciclopropiloxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-propan-2-iloxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metilpiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etilpiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-propilpiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-propan-2-ilpiridin-2-il)acetamida;

N-(5-ciclopropiloxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(metoximetil)-4-((6-metoxi-5-(1-metilpirazol-3-il)piridin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(1-metilpirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-propan-2-ilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)oxipirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)-metilamino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-vinilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(ciclobutilmetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(difluorometoxi)etoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(5-(2-metoxietoxi)-4-((6-(tetrahidrofurano-3-il)piridin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((4-(1,1-difluoroetil)pirimidin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropoxipirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etoxipirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((4-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((4-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(5-(1-ciclopropiletoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((1-cianociclopropil)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)acetamida;

(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)propionamida;

(S)-N-(4-((6-(1,2-difluoroetil)pirazin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1-fluorovinil)pirazin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-fluoropirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-4-metilpiridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metilpirazin-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-fluorociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

2-((6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)oxi)-N-metilacetamida;

2-((6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3,3-difluoropropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-butoxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tiazol-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-tiloxetan-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilisotiazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metiltiazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(2-(terc-butoxi)etoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metilisotiazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-fluoro-2-metilpropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-fluoropiridin-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metoxipiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((4-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metilpiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(5-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxibutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxi-ciclobutoxi)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-

il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxipropil)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(ciclopropildifluorometil)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1,1-difluoropropil)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(2-fluoropropan-2-il)pirazin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-metoxipiridin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((4-(1,1-difluoroetil)pirimidin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((6-(tetrahidrofurano-3-il)piridin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-metoxipiridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxi-ciclobutoxi)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida-2,2,2-d3;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)piridin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7-hidroxi-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-(metoximetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-morfolinotiazol-4-il)piridin-2-

il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6-(2-cianopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-isopropoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-etoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-etilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-isopropilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metilpiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(isopropilamino)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxipropan-2-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-((dimetilamino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-morfolino-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-hidroxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-((2-metoxietil)amino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tetrahidrofurano-2-il)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tetrahidrofurano-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-cianopiridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)urea;

1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-metilurea;

1-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)-3-metilurea;

1-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)urea;

1-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)urea;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluoropropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

ácido 2-(4-(6-((2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acético;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

4-(6-((2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoxi-d3)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(2-ciclopropoxietoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(5-(2-(terc-butoxi)propoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-etilisoxazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(5-(2-(terc-butoxi)propoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxiisoxazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(isotiazol-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((3-oxabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-(metoximetil)ciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-etoxazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metiltiazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4,6-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-

il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1r,3r)-3-fluorociclobutil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((5-cianofurano-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metiltiazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluorobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluorobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-(fluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((5-ciclopropiloxazol-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((2-ciclopropiloxazol-5-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metoxipirimidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metoxipirimidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1s,4s)-4-metil-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3,4-difluorobencil)oxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1r,3r)-3-

metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1r,3r)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metoxipirazin-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida;

(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)carbamato de metilo;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-1,1-d2)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(6-etilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-

il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(3-fluoropiridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-fluoro-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metiltiazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-2'-morfolino-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(4-cianofenil)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(7-fluoro-2-metil-2H-indazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluoropropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-((1r,3r)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(metoxi-d3)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((2S,6S)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(5-(2-ciclobutil-2-fluoroetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1r,4s)-1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(espiro[2.2]pentan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(((1r,4r)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxibutoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(5-(2-(terc-butoxi)propoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1R,2S)-2-(fluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-fluoro-3-metilbutoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metiltetrahidrofurano-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(((1R,3R)-5-oxaspiro[2.4]heptan-1-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(5-((6-oxaspiro[3.4]octan-7-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-(tetrahidrofurano-2-il)propoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-metoxi-4-((4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(5-metoxi-4-((4-metoxi-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(2-fluoropropan-2-il)pirazin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((4-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((2R,6R)-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(5-((5,8-dioxaspiro[3.5]nonan-6-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluorobutoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(5-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(5-metoxi-4-((6-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-metoxi-4-((2-(tetrahidrofurano-3-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-metoxi-4-((6-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-metoxi-4-((2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(5-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-

il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(5-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclobutoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-((1s,3s)-3-cianociclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-((1r,3r)-3-fluorociclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(3,3-difluorociclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(3,3-difluorociclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclobutoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-((1s,3s)-3-metilciclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-((1s,3s)-3-cianociclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(5-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((3,4-difluorobencil)oxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metilpiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilpiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilpiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-

il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-fluoropiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(piridin-2-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-isopropoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(metilamino)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida;

N-(5-(benciloxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(ciclobutilamino)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(5-etoxi-4-((6-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(5-((1-ciclopropilpirrolidin-3-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-

il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(isoxazol-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-oxotetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-isopropilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(isoxazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-etoxietoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-isopropil-5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metil-1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentilo)oxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1s,4s)-4-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoropropil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(2,2-dimetilciclopropil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida;

N-(5-etoxi-4-((6-((1r,3r)-3-metoxi-ciclobutoxi)-2-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

1-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)-3-metilurea;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-ciano-4'-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida-2,2,2-d3;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin -2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-2 -il)acetamida;

N-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(etilsulfonil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metilsulfonil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metil-d3)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((6-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((4-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((4-metoxipirimidin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((6-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)pirimidin- 4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((6-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((2-(tetrahidrofurano-3-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1-fluorociclopropil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-metoxietoxi)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-((1s,4s)-1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1-(metoximetil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,5-difluoro-5,6-dihidro -4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(metoximetil)-4'-((2-(tetrahidrofurano-3-il)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(metoximetil)-4'-((6-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((6-etil-2-(tetrahidrofurano-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(metoximetil)-4'-((6-(metoximetil)-2-(tetrahidrofurano-3-il)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(metoximetil)-4'-((6-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-morfolino-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metoxietil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(difluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-fluoroetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiloxazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiloxazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiloxazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-fluoro-4'-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((6-(difluorometoxi)pirazin-2-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metiloxazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(2-ciano-1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(terc-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-isopropiltiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-etil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxitiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-

il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(6'-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida;

N-(5-bromo-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(dimetilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-morfolino-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(6-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-3-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(6-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5,6-dimetoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(1-hidroxietil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(tetrahidrofurano-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((dimetilamino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(6-(2-cianopropan-2-il)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(6-(2-cianopropan-2-il)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(5-cianopirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(4-ciano-6-metilpirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxipirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((difluorometoxi)metil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxi-5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(metoximetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(4-ciclopropilpirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6-ciclopropilpirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-cloropirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-morfolinopirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-((dimetilamino)metil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-2-

il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7-oxo-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dimetoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6-(cianometil)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(oxetan-3-iloxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-((difluorometoxi)metil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-cloropirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-3-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-4-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-4-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-4-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-

[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-((2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-etil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(2-ciano-1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxitiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-fluoropropan-2-il)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(terc-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((5-(2-fluoropropan-2-il)piridin-3-il)amino)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-morfolinopiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-((dimetilamino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(1-(dimetilamino)etil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(1-(pirrolidin-1-il)etil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(1-(dimetilamino)etil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-ciano-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-metoxietil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5, 1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(isotiazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-(metoximetil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-

il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6-cianopirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometoxi)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-6-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-((2-metoxietil)(metil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-morfolinoetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-((dimetilamino)metil)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(2-(azetidin-1-il)tiazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)tiazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(2-cianotiazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(morfolinometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)-3-metilurea;

1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridin-2-il)-3-metilurea;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)piridin-2-il)formamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-etil-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-(dimetilamino)propan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((1R,2S)-2-cianociclopropil)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-cianopirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-hidroxipropano-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(R)-N-(5-(5-(1,4-dioxan-2-il)pirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-morfolinopirazin-2-il)piridin-2-

il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(5-cianopirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(5-cianopirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-hidroxipropan-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-hidroxipropano-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(metilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(metilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-morfolinopirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-morfolinopiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-cianopirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-((2-metoxietil)(metil)amino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilmorfolino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilpirrolidin-1-il)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(5-((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-((6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(6-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilmorfolino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-metoxipropan-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

(R)-N-(5-(5-(1,4-dioxan-2-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(morfolinometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(5-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(6-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)pirimidin-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(6-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(2-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)pirimidin-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(morfolinometil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-6-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-6-((dimetilamino)metil)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(5-(2-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)pirimidin-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(5-(6-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)pirimidin-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

N-(6-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilfosforil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilfosforil)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida;

1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-3-metilurea;

1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)urea;

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; y

N-(5-(2-(cianometil)tiazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una quincuagésima segunda modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción (p. ej., según el primer aspecto de cualquiera de las modalidades anteriores), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos e intermedios descritos en el presente documento pueden aislarse y usarse como el compuesto per se. Alternativamente, cuando está presente un resto que es capaz de formar una sal, el compuesto o intermedio puede aislarse y usarse como su sal correspondiente. Como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto descrito en el presente documento. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos descritos en el presente documento y que normalmente no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo. En muchos casos, los compuestos de la presente descripción son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulforato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, sales de fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas

primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales se pueden sintetizar por métodos químicos convencionales a partir de un compuesto que contiene un resto básico o ácido. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg o K), o haciendo reaccionar formas de base libre. de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea factible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar de reactivos no marcados empleados anteriormente. En una modalidad, la presente descripción proporciona compuestos deuterados descritos en el presente documento o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D2O, d6-acetona, d6-DMSO.

Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales y, como tales, pueden existir en diferentes formas estereoisómeras. Como se usa en el presente documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto dado de la presente descripción. Se entiende que se puede unir un sustituyente en un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la descripción incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "racémico" o "rac" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando corresponda. Cuando se designa la estereoquímica para los compuestos de la presente invención, se designa un solo estereoisómero con configuración relativa y absoluta conocida de los dos centros quirales utilizando el sistema RS convencional (p. ej., (1S,2S)). Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes

especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog RS. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) que hacen girar la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Alternativamente, los compuestos resueltos pueden definirse por los tiempos de retención respectivos para los enantiómeros/diastereómeros correspondientes a través de HPLC quiral.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

A menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos de la presente descripción incluyan todos los estereoisómeros posibles, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los estereoisómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales (p. ej., separados en columnas de cromatografía HPLC o SFC quirales, como CHIRALPAKRTM y CHIRALCELRTM disponibles de DAICEL Corp. usando el solvente o mezcla de solventes apropiados para lograr una buena separación). Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

MÉTODOS DE USO

Los compuestos descritos en este documento tienen actividad TYK2. Como se usa en el presente documento, "actividad inhibidora de TYK2" se refiere a la capacidad de un compuesto o composición para inducir una disminución detectable en la actividad de TYK2 *in vivo* o *in vitro* (p. ej., una disminución de al menos un 10 % en la actividad de TYK2 medida mediante un ensayo el bioensayo descrito en los ejemplos y conocido en la técnica).

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de la actividad de TYK2 (denominado en el presente documento como "enfermedad o trastorno mediado por TYK2" o "enfermedad o trastorno mediado por TYK2") en un sujeto que necesita la tratamiento. El método comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) según cualquiera de las modalidades hasta cuarenta y dos) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica del mismo.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) según cualquiera de las modalidades hasta cuarenta y dos) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una

composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por TYK2 en un sujeto que necesita el tratamiento.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) según cualquiera de las modalidades hasta cuarenta y dos) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por TYK2 en un sujeto que necesita el tratamiento.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de la actividad de TYK2 es inflamación, enfermedad autoinmune, neuroinflamación, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, nefritis lúpica, artritis, osteoartritis, artritis gotosa, dolor, fiebre, sarcoisosis pulmonar, silicosis, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, infarto de miocardio , trombosis, insuficiencia cardiaca congestiva y lesión por reperfusión cardiaca, cardiomiopatía, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión por reperfusión, edema cerebral, traumatismo cerebral, neurodegeneración, enfermedad hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, retinitis, retinopatía, degeneración macular , glaucoma, diabetes (tipo 1 y tipo 2), neuropatía diabética, infección viral y bacteriana, mialgia, shock endotóxico, síndrome de shock tóxico, enfermedad autoinmune, osteoporosis, esclerosis múltiple, endometriosis, dolores menstruales, vaginitis, candidiasis, cáncer, fibrosis, esclerosis sistémica, obesidad, distrofia muscular, polimiositis, dermatomiositis, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, vitíligo, alopecia, enfermedad de Alzheimer, enrojecimiento de la piel, eczema, psoriasis, dermatitis atópica o quemaduras solares.

En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a los métodos mencionados anteriormente, en donde dicho sujeto es un mamífero. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En determinadas modalidades, el individuo es un humano.

Como se usa aquí, una "cantidad eficaz" y una "cantidad terapéuticamente eficaz" pueden usarse indistintamente. Significa una cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades, trastornos o afecciones que se enumeran en el presente documento. En algunas modalidades, la dosis eficaz puede estar entre 10 µg y 500 mg.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con los métodos de la presente descripción, pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades, trastornos o afecciones mencionados anteriormente.

En ciertas modalidades, la presente descripción se relaciona con los métodos mencionados anteriormente, en donde dicho compuesto se administra por vía parenteral. En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a los métodos mencionados anteriormente, en

donde dicho compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, rectal, intratecal, tópica o intranasal. En ciertas modalidades, la presente descripción se relaciona con los métodos mencionados anteriormente, en donde dicho compuesto se administra por vía parenteral.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como una composición farmacéutica (p. ej., un compuesto de la presente invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable). Como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye disolventes generalmente reconocidos como seguros (GRAS), medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, agentes amortiguadores agentes (por ejemplo, ácido maleico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, y similares), y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas. Para los propósitos de esta descripción, los solvatos e hidratos se consideran composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un solvente (es decir, solvato) o agua (es decir, hidrato).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, el fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y para brindar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se puede envasar de diversas formas dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositada en él la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un conjunto a prueba de manipulaciones para evitar el acceso no autorizado al contenido del paquete. Además, el recipiente tiene depositada una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

La composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción se formula generalmente para su uso como administración parenteral u oral o alternativamente como

supositorios.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas orales de la presente descripción se pueden preparar en forma sólida (que incluye, entre otros, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (que incluye, entre otros, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes, lubricantes o amortiguadores inertes convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y amortiguadores, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si corresponde

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o con recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen un compuesto de la descripción en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como

monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite medio, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones parenterales (p. ej., formulación intravenosa (IV)) son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas. Las composiciones parenterales pueden estar esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan generalmente de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, granulado o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75 %, o contienen aproximadamente 1-50 % del ingrediente activo.

El compuesto de la presente descripción o la composición farmacéutica del mismo para uso en un sujeto (p. ej., un ser humano) normalmente se administra por vía oral o parenteral a una dosis terapéutica. Cuando se administra por vía intravenosa mediante infusión, la dosificación puede depender de la velocidad de infusión a la que se administra una formulación IV. En general, la dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se está tratando. Un médico, farmacéutico, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos in vitro e in vivo usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede oscilar entre concentraciones aproximadamente 10-3 molar y 10-9 molar.

DEFINICIONES

Como se usa en este documento, un "paciente", "sujeto" o "individuo" se usan indistintamente y se refieren a un animal humano o no humano. El término incluye mamíferos tales como humanos. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (p. ej., humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En determinadas modalidades, el individuo es un primate. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en este documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico.

Como se usa en este documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad, condición o trastorno, se refiere al manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para obtener el efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, lo que incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o totalmente la extensión de la enfermedad, afección o trastorno; aliviar o mejorar un síntoma clínico, una complicación o un indicador asociado con la enfermedad, condición o trastorno; o retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad de progresión de la enfermedad, condición o trastorno; o eliminando la enfermedad, condición o trastorno. En determinadas modalidades, el efecto puede ser prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en este documento, el término "cáncer" tiene el significado normalmente aceptado en la técnica. El término puede referirse ampliamente al crecimiento celular anormal.

Como se usa en este documento, el término "enfermedad autoinmune" tiene el significado normalmente aceptado en la técnica. El término puede referirse en términos generales a una enfermedad en donde el sistema inmunitario del huésped se dirige o ataca el tejido normal o sano del huésped.

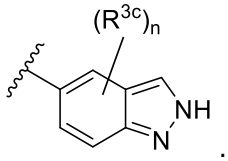
Como se usa en este documento, el término "mielinización" tiene el significado normalmente aceptado en la técnica. El término puede significar ampliamente el proceso por el cual se produce la mielina.

Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad o trastorno relacionado con la mielina", "trastorno desmielinizante" o "trastorno de desmielinización" tiene el significado normalmente aceptado en la técnica. Estos términos pueden referirse ampliamente a enfermedades o trastornos que implican daño a la mielina.

Como se usa en el presente documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en la calidad de vida de dicho tratamiento (preferiblemente, un ser humano).

Como se usa en este documento, la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se describen en las definiciones y en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el iguales o diferentes

en cada posición. En algunas modalidades, un grupo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente. En algunas modalidades, los "uno o más" sustituyentes pueden ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, etc. sustituyentes, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente. En alguna modalidad, los "uno o más" sustituyentes pueden ser de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3 o de 1 a 2 sustituyentes, cada uno de los cuales puede ser igual o diferente. Para los heteroarilos bicíclicos y los heterociclilos o carbociclilos bicíclicos, condensados, espiro o puenteados, el sustituyente opcional puede estar en cualquiera o en todos los anillos. Por ejemplo, cuando el heteroarilo bicíclico se representa a continuación, el sustituyente R^{3c} puede estar en el anillo de 6 miembros o en el anillo de 5 miembros.



.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado. El término "alquilo C_{1-4}" se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los términos "alquilo C_{1-3}" y "alquilo C_{1-2}" deben interpretarse en consecuencia. Los ejemplos representativos de "alquilo C_{1-4}" incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, isopentilo y neopentilo. De manera similar, la porción de alquilo (es decir, el resto de alquilo) de un alcoxi tiene la misma definición que la arriba mencionada. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o el resto alquilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes (generalmente, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes halógenos como percloro o perfluoroalquilos).

Como se usa aquí, el término "alcoxi" se refiere a un resto alquilo ramificado o no ramificado completamente saturado unido a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo alquilo --O--C_{1-4} en donde alquilo C_{1-4} es como se define aquí). Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen alrededor de 1-4 carbonos, más preferiblemente alrededor de 1-2 carbonos. El término "alcoxi C_{1-2}" debe interpretarse en consecuencia.

Como se usa aquí, el término "alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} como se define aquí, en donde al menos los átomos de hidrógeno están reemplazados por un alcoxi C_{1-4}. El grupo alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} está conectado a través del resto de la molécula descrita en este documento a través del grupo alquilo.

El número de átomos de carbono en un grupo se especifica aquí mediante el prefijo "C_{x-xx}", en donde x y xx son números enteros. Por ejemplo, "alquilo C_{1-3}" es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C_{1-4}sustituido con halo" o "haloalquilo C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} como se define en el presente documento, en

donde al menos uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halo. El grupo haloalquilo C_{1-4} puede ser monohalo-alquilo C_{1-4}, dihalo-alquilo C_{1-4} o polihalo-alquilo C_{1-4} incluyendo perhalo-alquilo C_{1-4}. Un monohalo-alquilo C_{1-4} puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihalo-alquilo C_{1-4} y polihalo-alquilo C_{1-4}pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Normalmente, el grupo polihalo-alquilo C_{1-4} contiene hasta 9, u 8, o 7, o 6, o 5, o 4, o 3 o 2 grupos halo. Los ejemplos no taxativos de haloalquilo C_{1-4} incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un grupo perhalo-alquilo C_{1-4} se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

El término "arilo" se refiere a un anillo único carbocíclico aromático o un sistema de dos anillos fusionados que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En algunos casos, los átomos de nitrógeno en un heteroarilo pueden estar cuaternizados. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático". Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El heteroarilo monocíclico incluye, por ejemplo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, piridinilo, furanilo, oxadiazolilo, tiofenilo y similares. Los heteroarilos bicíclicos incluyen grupos en donde un anillo heteroarilo monocíclico está fusionado con uno o más anillos arilo o heteroarilo. Los ejemplos no taxativos incluyen pirazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo e indoilo.

El término "anillo carbocíclico" o "carbociclilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 12 miembros y puede existir como un solo anillo, un anillo bicíclico (incluidos los anillos carbocíclicos fusionados, en espiral o con puente) o un anillo en espiral. Los grupos carbociclilo bicíclicos incluyen, por ejemplo, radicales carbocíclicos insaturados condensados con otro radical carbocíclico insaturado, cicloalquilo o arilo, tales como, por ejemplo, 2,3-dihidroindenilo, decahidronaftalenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo. A menos que se especifique lo contrario, el anillo carbocíclico generalmente contiene de 4 a 10 miembros de anillo.

El término "cicloalquilo C_{3-6}" se refiere a un anillo carbocíclico que está completamente saturado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo).

El término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico con puente, fusionado o espiro). Los ejemplos de radicales heterocíclicos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, entre otros, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo. Los grupos heterociclilo bicíclicos incluyen, por ejemplo, radicales heterocíclicos insaturados fusionados con otro radical heterocíclico insaturado,

anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, como, por ejemplo, tetrahidro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridinilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexanilo y 9-azabiciclo[3.3.1]nonanilo. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros. En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo bicíclico saturado de 8 a 10 miembros.

Como se usa aquí, el término anillo "espiral" significa un sistema de dos anillos en donde ambos anillos comparten un átomo común. Los ejemplos de anillos en espiral incluyen 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo y similares.

El término anillo "fusionado" se refiere a dos sistemas de anillos que comparten dos átomos de anillo adyacentes. Los heterociclos fusionados tienen al menos uno de los sistemas de anillo que contiene un átomo de anillo que es un heteroátomo seleccionado entre O, N y S (p. ej., 3-oxabiciclo[3.1.0]hexano).

Como se usa aquí, el término "puenteado" se refiere a un resto cíclico de 5 a 10 miembros conectado en dos átomos anulares no adyacentes (p. ej., 5-oxabiciclo[2.1.1]hexano).

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia, composición o forma de dosificación debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que componen una formulación y/o el mamífero que se trata con ellos.

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente descripción" se refiere a los compuestos de Fórmula (I), así como a todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros, compuestos marcados isotópicamente (incluidas las sustituciones de deuterio). Cuando está presente un resto que es capaz de formar una sal, también se incluyen sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables.

El uso de los términos "un", una", "el/la" y referencias similares en el contexto de descripción (especialmente en el contexto de las reivindicaciones a continuación) se entenderán como que cubren el singular y el plural, salvo que se indique lo contrario en la presente o se contradiga específicamente por contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (p. ej., "tal como") que se proporciona en el presente documento, pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

También es posible que los compuestos intermedios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, como las isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protones es el resto de imidazol donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los

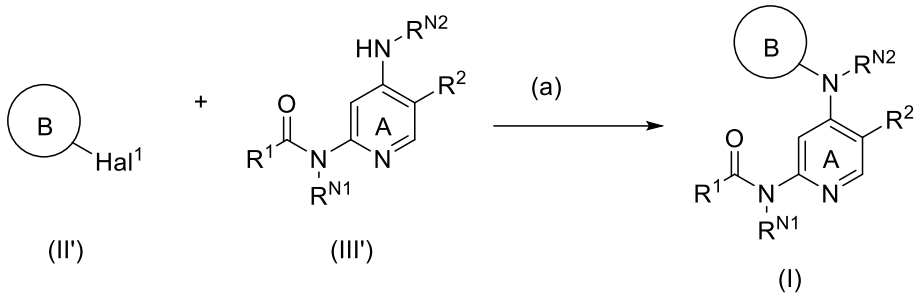
tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

En una modalidad, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento, en forma libre. En otra modalidad, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) como se define en el presente documento, en forma de sal. En otra modalidad, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) como se define en el presente documento, en forma de sal de adición de ácido. En una modalidad adicional, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) como se define en el presente documento, en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad más, la presente divulgación se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) tal como se define en el presente documento, en forma de sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad más, la presente descripción se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre. En otra modalidad más, la presente descripción se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En otra modalidad más, la presente descripción se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición ácida. En otra modalidad más, la presente divulgación se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En aún otra modalidad, la presente divulgación se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente descripción se pueden sintetizar por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las artes químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Los materiales de partida generalmente están disponibles de fuentes comerciales como Sigma-Aldrich o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., preparados por métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos los suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein)).

Con fines ilustrativos, los Esquemas de reacción que se muestran a continuación proporcionan posibles rutas para sintetizar los compuestos de la presente descripción, así como los intermedios clave. Para obtener una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, consulte la sección Ejemplos a continuación. Si bien los materiales de partida y los reactivos específicos se representan en los Esquemas y se analizan a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción.

De acuerdo con un primer proceso, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmulas (II') y (III'), como se muestra en el Esquema 1

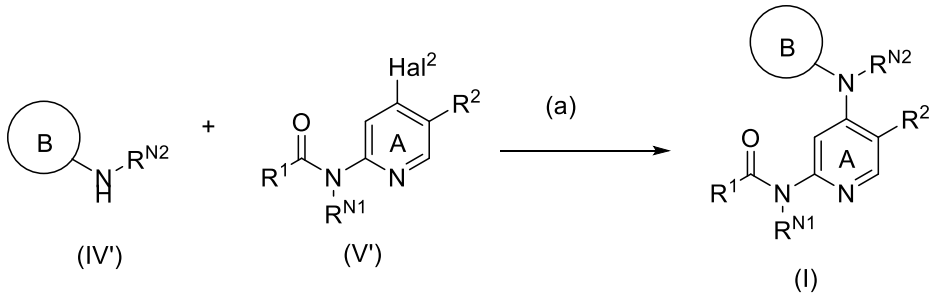


Esquema 1

Hal^1 es halógeno, preferentemente Br o Cl.

El compuesto de Fórmula (I) se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmulas (II') y (III') de acuerdo con el paso (a) del proceso, una reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig. Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (II') con la amina de fórmula (III') en presencia de una base inorgánica adecuada, un catalizador de paladio adecuado en presencia de ligandos de fosfina adecuados, en un disolvente adecuado a temperatura elevada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción de los compuestos de Fórmulas (II') y (III') en presencia de Brettphos Pd G3, MolDalPhos Pd G3, Josiphos Pd G3, [XantPhos Pd(alilo)]Cl, o Xantphos o BINAP en combinación con $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$, o Xantphos en combinación con Xantphos Pd G3, en presencia de una base adecuada como NaOtBu, Cs_2CO_3, K_2CO_3 o K_3PO_4 en una disolvente adecuado como dioxano, DMA, DMF o tolueno entre 80°C y 120°C.

Según un segundo procedimiento, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmulas (IV') y (V'), como se muestra en el Esquema 2

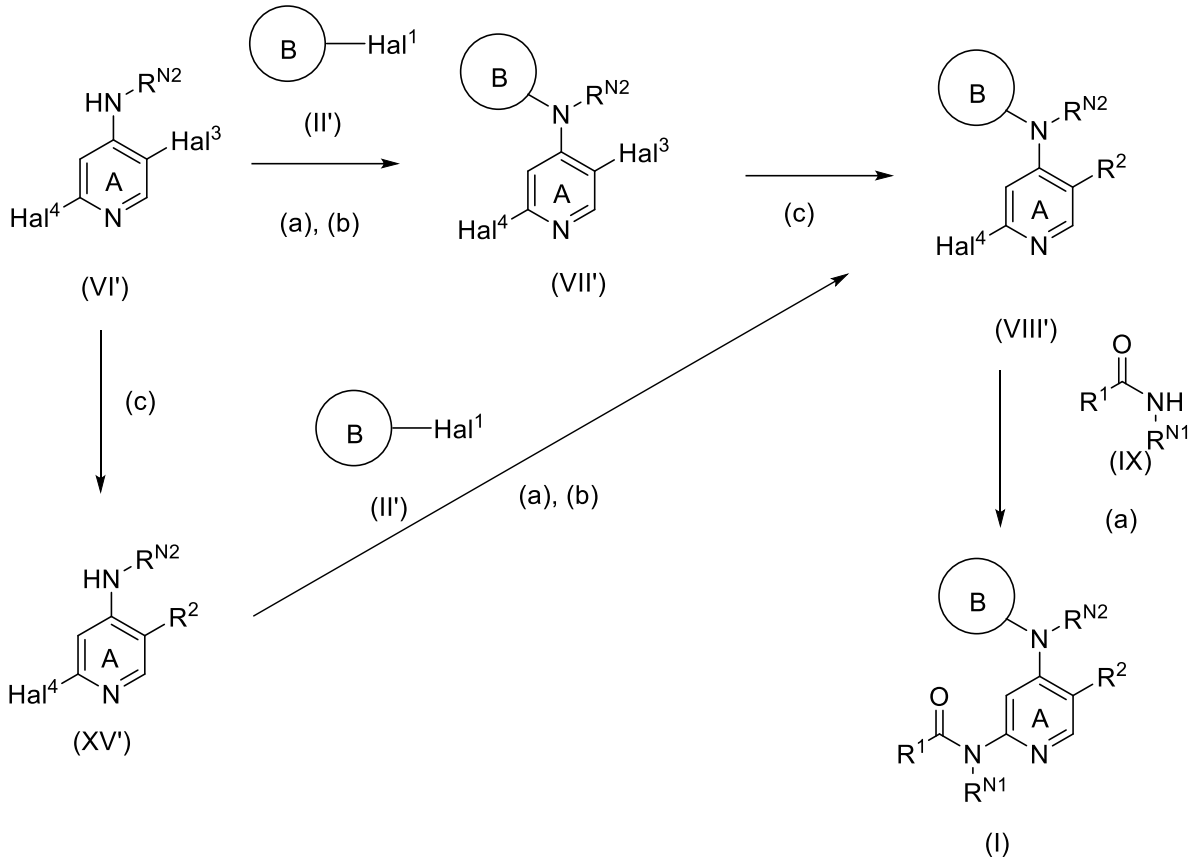


Esquema 2

Hal^2 es halógeno, preferiblemente Br, Cl o I

El compuesto de Fórmula (I) se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmulas (IV') y (V'), de acuerdo con el paso (a) del proceso, una reacción de Buchwald, como se describió previamente en el Esquema 1.

De acuerdo con un tercer proceso, el compuesto de Fórmula (I) puede prepararse a partir de los compuestos de Fórmulas (II'), (VI'), (VII'), (VIII'), (IX') y (XV') como se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3

Hal^3 es un halógeno, preferiblemente Br o I

Hal^4 es un halógeno, preferiblemente Cl

El compuesto de Fórmula (VII') se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmulas (VI') y (II') según el paso de proceso (b) una reacción de alquilación, en presencia de una base inorgánica adecuada y un disolvente polar aprótico adecuado entre temperatura ambiente y temperatura elevada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (VI') con el compuesto de Fórmula (II') en presencia de Cs_2CO_3 o K_2CO_3 en DMF o THF entre ta y 35 ºC.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (VII') puede prepararse a partir de los compuestos de Fórmulas (VI') y Fórmula (II'), según la etapa de proceso (a), una reacción de Buchwald, como se ha descrito previamente en el Esquema 1.

En donde R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4 a 11 miembros, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, el compuesto de Fórmula (VIII') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (VII') y R^2BPin o $R^2B(OH)_2$ de acuerdo con la etapa de proceso (c) una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, tal como una reacción de Suzuki. Las condiciones de reacción de acoplamiento cruzado típicas comprenden un catalizador de paladio que contiene ligandos de fosfina adecuados, en presencia de una base inorgánica, en un disolvente acuoso adecuado entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la reacción. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (VII') y R^2BPin, en presencia de SPhos-Pd-G3, $Pd(PCy_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, XPhos Pd(crotil)Cl, $Pd(dppf)Cl_2$, o $Pd(OAc)_2$ y $P(Cy)_3$ y una

base adecuada como K_3PO_4, Na_2CO_3, o K_2CO_3 en un disolvente adecuado tal como dioxano acuoso, DME, EtOH o 2-MeTHF entre 70 ºC y 100 ºC.

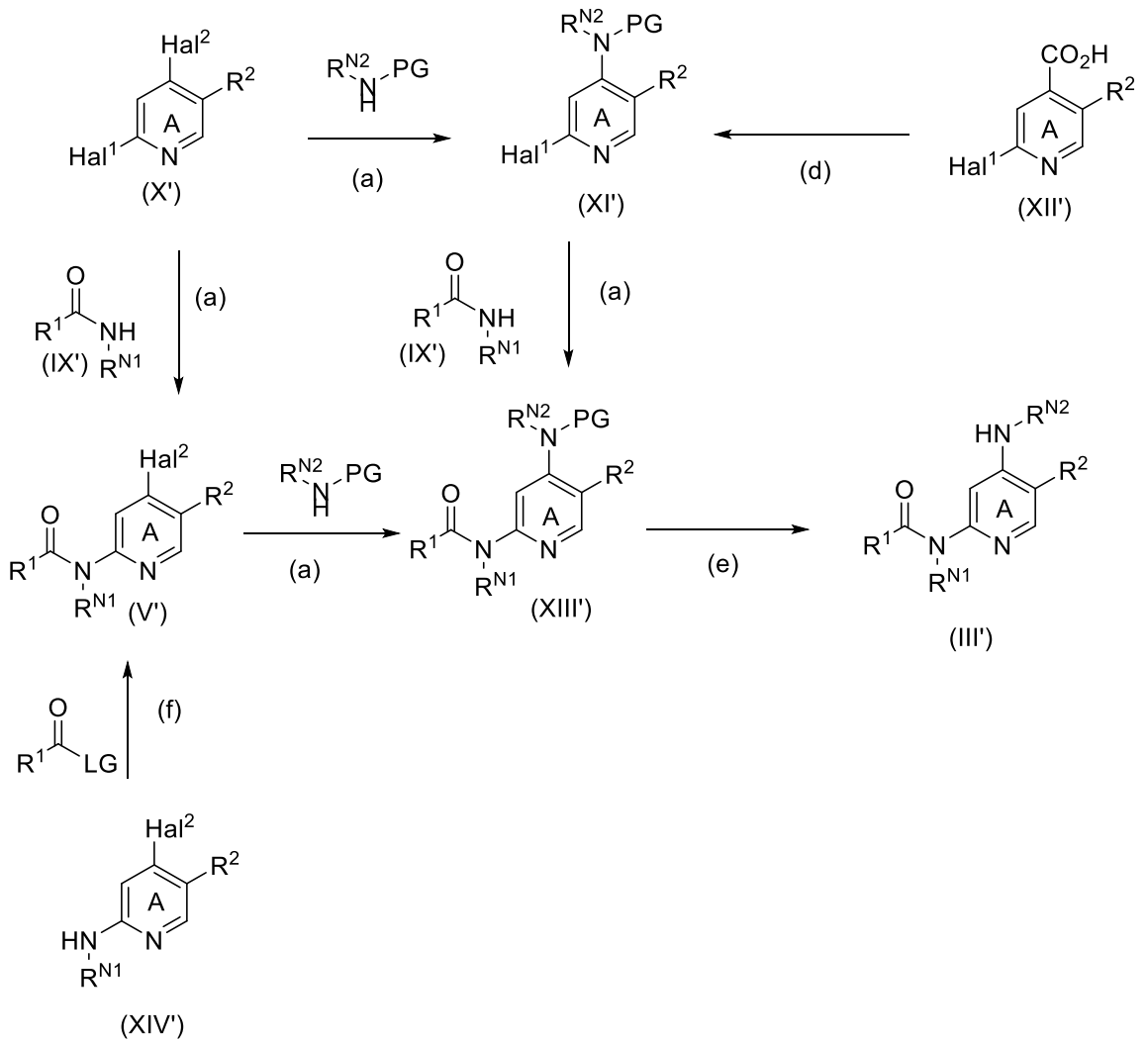
En donde R^2 es $-OR^{2A}$ o $-N(R^{2b})_2$, el compuesto de Fórmula (VIII') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (VII') y HOR^{2A} o $HN(R^{2b})_2$, según pasos de proceso (a) o (b) como se describió previamente en los Esquemas 1 y 2.

En donde R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4 a 11 miembros, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, el compuesto de Fórmula (XV') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (VI') y R^2BPin o $R^2B(OH)_2$ de acuerdo con el paso de proceso (c) una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio como se describe en el Esquema 3. En donde, R^2 es $-OR^{2A}$ o $-N(R^{2b})_2$, el compuesto de Fórmula (XV') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (VI') y HOR^{2A} o $HN(R^{2b})_2$, de acuerdo con las etapas del proceso (a) o (b) como se describió previamente en los Esquemas 1 y 2.

El compuesto de Fórmula (VIII') se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmulas (XV') y (II') de acuerdo con las etapas del proceso (a) o (b), como se describió anteriormente.

El compuesto de Fórmula (I) se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmula (VIII') y $R^1C(O)NR^{N1}$ según la etapa de proceso (a), una reacción de Buchwald como se ha descrito previamente en el Esquema 1.

Según un cuarto proceso, los compuestos de Fórmula (III') y (V') pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmulas (IX'), (X'), (XI'), (XII'), (XIII') y (XIV') como se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4

PG es un grupo protector N adecuado, normalmente un carbamato o bencilo sustituido y preferiblemente Boc o PMB.

LG es un grupo saliente adecuado, tal como un Cl o -OC(O)R^1.

El compuesto de Fórmula (XI') puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula (X') y R^{N2}NHPG según el paso de proceso (a), una reacción de Buchwald, como se ha descrito previamente en el Esquema 1.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (XI') se puede preparar a partir del ácido carboxílico de fórmula (XII') según el paso de proceso (d) una transposición de Curtius modificada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del ácido carboxílico de Fórmula (XII') con DPPA en t-BuOH en presencia de una base orgánica adecuada, tal como TEA a aproximadamente 90 °C.

El compuesto de Fórmula (V') puede prepararse a partir de los compuestos de las Fórmulas (X') y (IX') según el paso (a) del proceso, una reacción de Buchwald, como se ha descrito previamente en el Esquema 1.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (V') se puede preparar a partir de la amina de Fórmula (XIV') y R^1C(O)LG según el paso de proceso (f) y la formación de un enlace amida. Las

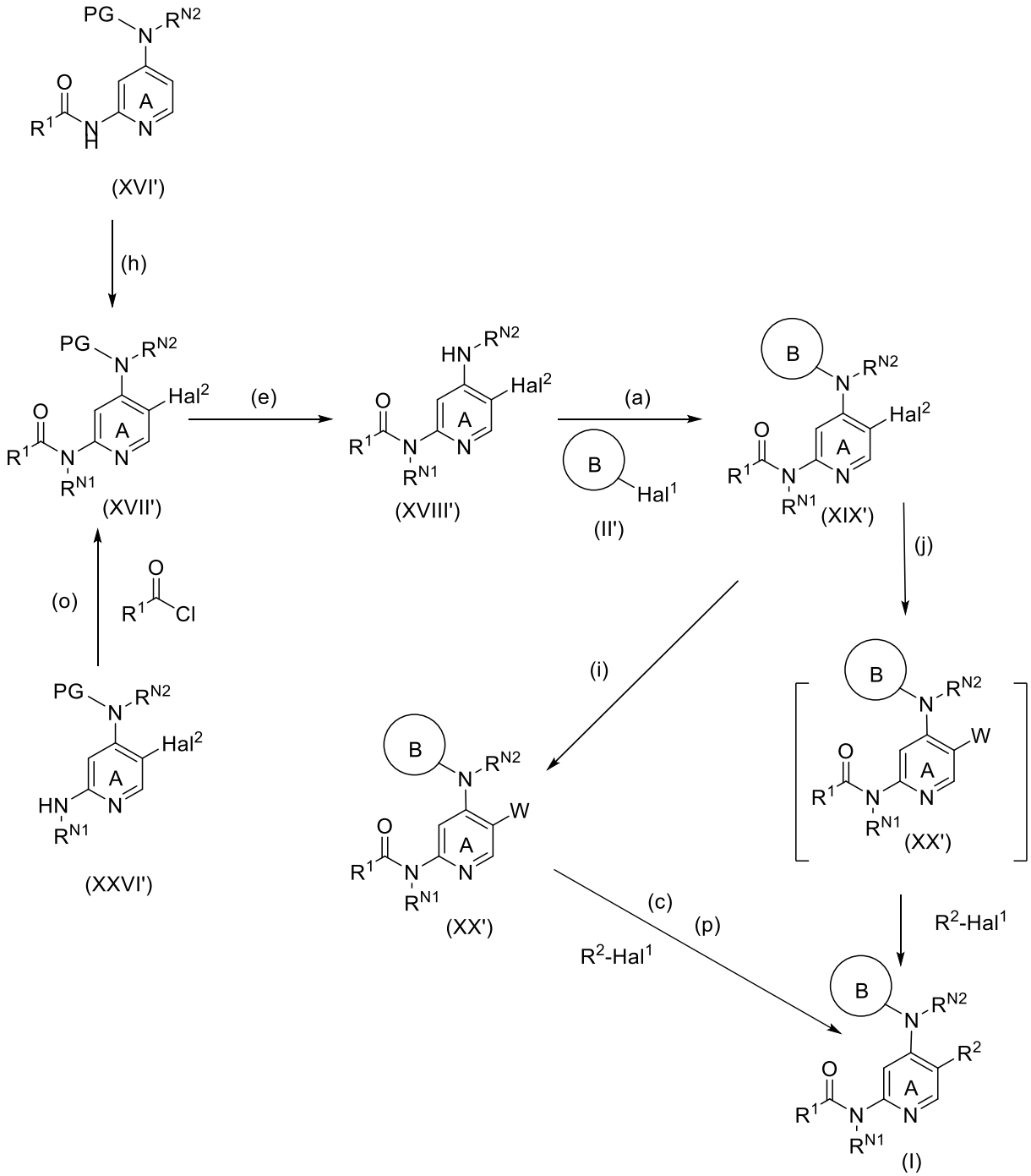
condiciones preferidas comprenden la reacción de la amina de fórmula (XIV') con $R^1C(O)LG$ en un disolvente adecuado como piridina, opcionalmente en presencia de una base orgánica como DIPEA a aproximadamente ta.

El compuesto de Fórmula (XIII') puede prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (XI') y (IX') según el paso de proceso (a), una reacción de Buchwald, como se ha descrito previamente en el Esquema 1.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (XIII') puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula (V') y $R^{N2}NHPG$ según el paso de proceso (a), una reacción de Buchwald, como se ha descrito previamente en el Esquema 1.

El compuesto de Fórmula (III') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XIII') según el paso de proceso (e) una reacción de desprotección. Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (XIII'), en donde PG es Boc, con un ácido adecuado tal como TFA o HCl en DCM o HFIP a temperatura ambiente o 2,6-lutidina y TMSOTf en DCM. Alternativamente, en donde PG es PMB, las condiciones típicas comprenden nitrato de amonio cérico en MeCN acuoso a ta.

De acuerdo con un quinto proceso, los compuestos de Fórmula (I), en donde R^2 es un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4-11 miembros, pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmulas (II'), (XX'), (XIX'), (XVIII'), (XVII'), (XVI') y (XXVI') como se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5

W es un éster borónico o ácido borónico

El compuesto de Fórmula (XVII') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XVI'), mediante el paso de proceso (h), una reacción de halogenación, normalmente una bromación (h). Las condiciones preferidas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (XVI') con NBS en acetonitrilo a 70°C.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (XVII') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XXVI'), mediante el paso de proceso (o), una formación de amida. Las condiciones preferidas comprenden la reacción de la amina de Fórmula (XXVI') con R^1COCl en presencia de una base orgánica, tal como DIPEA en THF o dioxano a aproximadamente ta.

El compuesto de Fórmula (XVIII') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XVII'), usando el paso de proceso (e), como se describió previamente en el Esquema 3.

El compuesto de Fórmula (XIX') puede prepararse a partir de los compuestos de las Fórmulas (XVIII') y (II') utilizando el paso de proceso (a), como se ha descrito previamente en el Esquema 1.

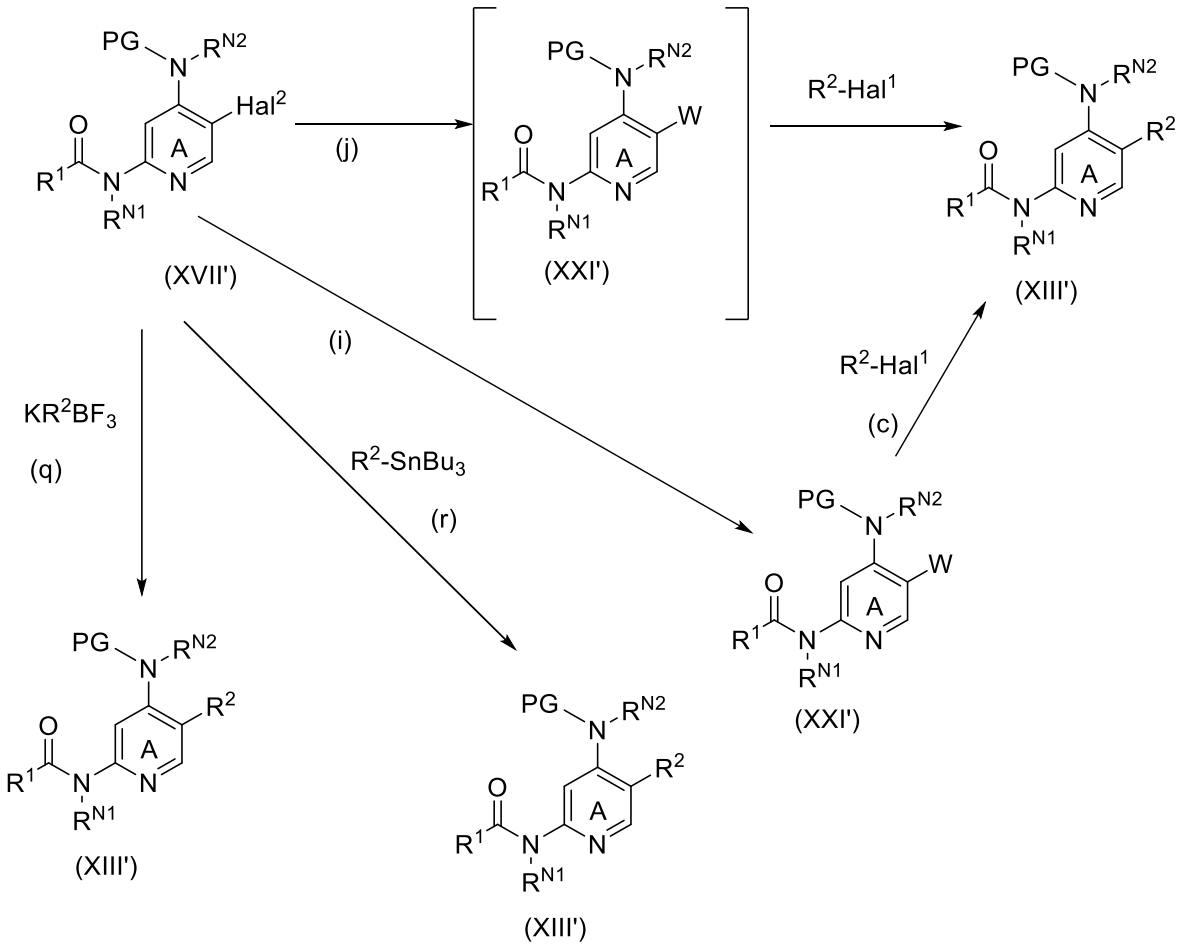
El compuesto de Fórmula (XX') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XIX'), según el paso (i), una formación de éster de boronato lograda por tratamiento con un boronato adecuado tal como $(BPin)_2$, en presencia de una base inorgánica adecuada, como K_2CO_3 o KOAc y un catalizador adecuado, como BINAP, Brettphos, Xantphos, XPhos-Pd-G3, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ con una fosfina adecuada ligando tal como bis(1-adamantil)butilfosfina, $Pd(PPh_3)Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ en un disolvente no polar adecuado entre temperatura ambiente y temperatura elevada.

El compuesto de Fórmula (I) se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XX') y R^2Hal^1 de acuerdo con el paso de proceso (c), una reacción de acoplamiento cruzado de ácido borónico de tipo Suzuki descrita anteriormente en el Esquema 3.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (I) se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XX') y R^2Hal^1 de acuerdo con el paso de proceso (p), una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki catalizada por cobre. Las condiciones preferidas comprenden la reacción de los compuestos de Fórmula (XX') y R^2Hal^1 en presencia de un catalizador de cobre como $Cu(OAc)_2$ y DMAP en MeCN a aproximadamente 40 ºC

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (I) se puede obtener a partir del compuesto de Fórmula (XIX') a través del paso (j), mediante un proceso *in situ* sin aislamiento del compuesto de Fórmula (XX'). Las condiciones preferidas comprenden la reacción de los compuestos de Fórmulas (XIX') y R^2-Hal^1 en presencia de bis(pinacolato)diboro (W_2), $Pd(OAc)_2$, en presencia de un ligando de fosfano adecuado tal como bis(1-adamantil)-butil-fosfano, una base adecuada como CsF en un disolvente adecuado como tolueno, MeOH, agua entre 80°C y 120°C.

De acuerdo con un sexto proceso, los compuestos de Fórmula (XIII') pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula (XVII') y (XXI') como se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6

En donde R^2 es un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4-11 miembros, el compuesto de Fórmula (XIII') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XVII') y R^2Hal^1 de acuerdo con el paso de proceso (j), como se ha descrito anteriormente en el Esquema 5.

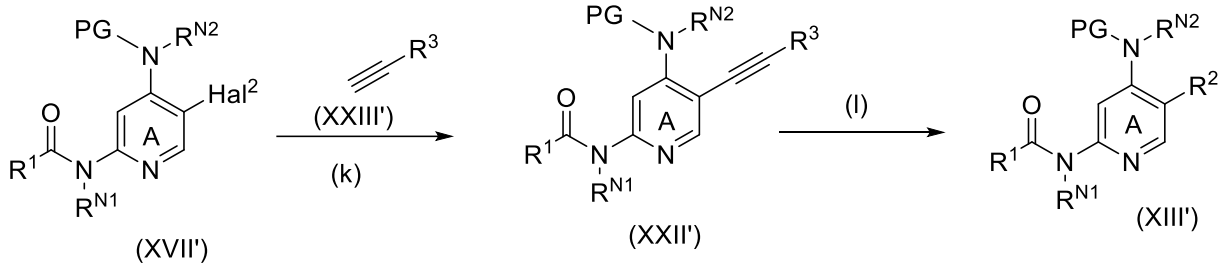
Alternativamente, el compuesto de Fórmula (XXI') se puede preparar de acuerdo con el paso de proceso (i) como se describió previamente en el Esquema 5. El compuesto de Fórmula (XIII') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XXI') y R^2Hal^1 de acuerdo con el paso de proceso (c) como se describió previamente en el Esquema 3.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (XIII') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XVII') y R^2-$SnBu_3$ según el paso de proceso (r), una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Stille. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (XVII') con R^2SnBu_3, en presencia de un catalizador adecuado tal como $PdCl_2(PPh_3)_2$ en DMF, a aproximadamente 100 ºC

En donde R^2 es alquilo o cicloalquilo, el compuesto de Fórmula (XIII') se puede obtener a partir del compuesto de Fórmula (XVII') y KR^2BF_3, según el paso de proceso (q), un acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (XVII') y KR^2BF_3 en presencia de catalizador, cataCXium A y KOAc, una base adecuada como Cs_2CO_3 en tolueno acuoso a aproximadamente 90 ºC

De acuerdo con un séptimo proceso, los compuestos de Fórmula (XIII'), en donde R^2 es

alquilo C_2-C_6, se pueden obtener a partir de los compuestos de Fórmula (XVII'), (XXII') y (XXIII') como se muestra en Esquema 7.



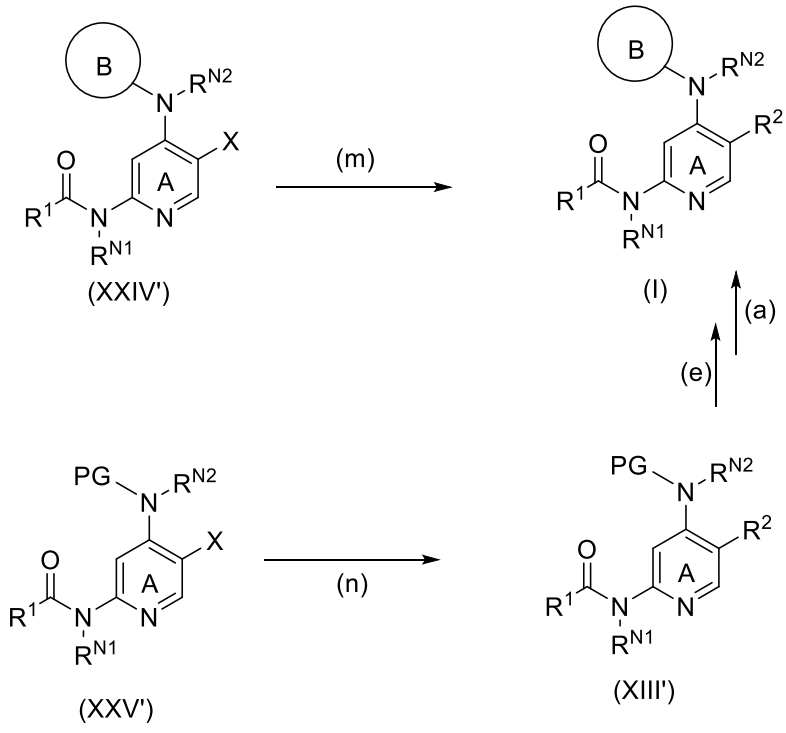
Esquema 7

R^3-C≡C es un precursor insaturado de R^2

El compuesto de Fórmula (XXII') se puede preparar a partir de compuestos de Fórmulas (XVII') y (XXIII') mediante el paso de proceso (k), una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira. Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (XVII') con la amina de Fórmula (XXIII') en presencia de una base inorgánica adecuada, un catalizador de paladio adecuado en presencia de ligandos de fosfina adecuados, en un disolvente adecuado a temperatura elevada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción de los compuestos de Fórmulas (XVII') y (XXIII') en presencia de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.DCM, CuI y una base adecuada tal como TEA en un disolvente tal como DMF entre 80°C y 120°C.

El compuesto de Fórmula (XIII') se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (XXII') mediante el paso (1), una reacción de hidrogenación. Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (XXII') en presencia de un catalizador de Pd y H_2 en THF a ta.

Según un octavo proceso, los compuestos de Fórmula (I), en donde R^2 es un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4-11 miembros, se pueden obtener a partir de los compuestos de Fórmula (XXIV'), (XXV') y (XIII') como se muestra en el Esquema 8.



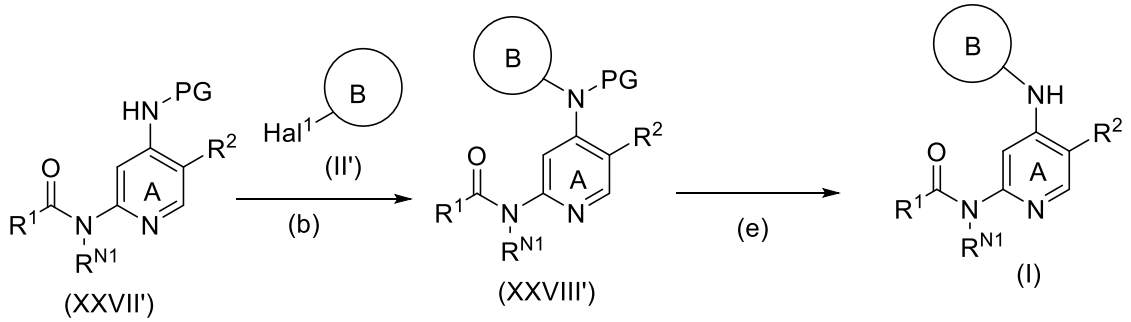
Esquema 8

X es un grupo carbonilo, preferiblemente un éster carboxílico o un nitrilo.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmulas (XXIV') o (XXV') usando transformaciones químicas estándar (m) conocidas por los expertos en la técnica para convertir ésteres carboxílicos u otros derivados carboxílicos en heterociclos. Por ejemplo, el éster metílico (XXIV'), X = CO_2Me, puede hidrolizarse con LiOH a ácido carboxílico (XXIV'), X = CO_2H, y posteriormente tratarse con N'-hidroxiacetimidamida (acetamida oxima) para obtener 3-metil-1,2,4-oxadiazoles.

Los compuestos de Fórmula (XIII') se pueden obtener a partir de compuestos de Fórmula (XXV') usando transformaciones químicas estándar (n) conocidas por los expertos en la técnica para convertir nitrilos u otros derivados carboxílicos en heterociclos. Por ejemplo, el nitrilo (XXV'), X = CN, se puede hacer reaccionar con hidroxilamina y posteriormente con N'-1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletan-1-amina para obtener 5-metil-1,2,4 -oxadiazoles.

Según un noveno proceso, los compuestos de Fórmula (I), en donde R^{N2} es H, pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula (XXVII') y (XXVIII') como se muestra en el Esquema 9.

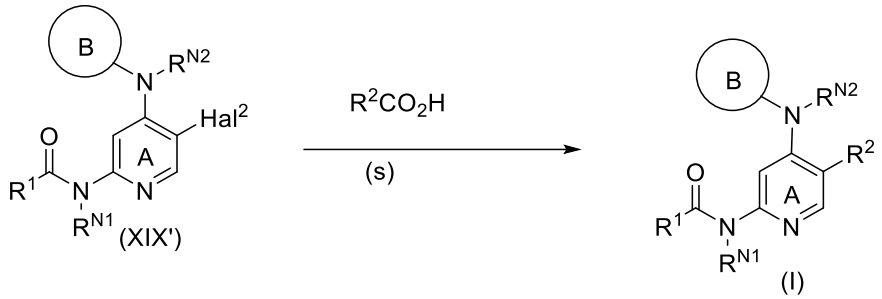


Esquema 9

El compuesto de Fórmula (XXVIII') se puede obtener a partir de los compuestos de Fórmula (XXVII') y (II'), mediante el paso (b) del proceso, una reacción de alquilación, como se describió anteriormente en el Esquema 3.

El compuesto de Fórmula (I), en donde R^{N2} es H, puede obtenerse mediante la desprotección del compuesto de Fórmula (XXVIII'), según el paso (e) del proceso, una reacción de desprotección, como se ha descrito previamente en el Esquema 4.

Según un décimo proceso, en donde R^2 es un heteroalquilo o alquilo, los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse a partir del compuesto de Fórmula (XIX') como se muestra en el Esquema 10.



Esquema 10

El compuesto de Fórmula (I) se puede obtener a partir del compuesto de Fórmula (XIX') y R^2CO_2H según la(s) etapa(s) del proceso, una reacción de acoplamiento cruzado fotocatalizada. Las condiciones preferidas comprenden la reacción del compuesto de Fórmula (XIX') con R^2CO_2H, en presencia de $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$, $NiBr_2(dtbbpy)$ y (2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametil-guanidina en DMF a temperatura ambiente, bajo una fuente de luz LED.

Los compuestos de Fórmulas (II'), (IV'), (VI'), (IX'), (X'), (XII'), (XIV'), (XV'), (XVI'), (XVII'), (XXIII'), (XXIV'), (XXV'), (XXVI'), (XXVII'), $R^{N2}NH$-PG, R^2CO_2H y $R^1C(O)LG$ están comercialmente disponibles o pueden prepararse por analogía con los métodos conocidos en la bibliografía, o los métodos descritos en la sección Experimental a continuación.

Los compuestos de Fórmulas (I), (III'), (IV'), (V'), (VII'), (VIII'), (XI'), (XIII'), (XIV') (XV'), (XIX') (XXIV') (XXVI') y (XXVII') pueden convertirse en compuestos alternativos de Fórmulas (I), (III'), (IV'), (V'), (VII'), (VIII') (XI'), (XIII'), (XIV') (XV'), (XIX') (XXIV') (XXVI') y (XXVII') respectivamente, por transformaciones químicas estándar, conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los ejemplos de estas transformaciones incluyen, de modo no taxativo:

- alquilación de un heteroátomo, como N u O, usando un haluro de alquilo o arilo, una base inorgánica u orgánica adecuada.
- aminación reductora de un átomo de N para proporcionar una amina secundaria o terciaria.
- reacción de un haluro de arilo o heteroarilo con un alcohol en presencia de una base inorgánica para proporcionar un éter arilo o heteroarilo.
- reacción de un haluro de alquilo con una amina primaria o secundaria o un alcohol en presencia de una base para proporcionar una amina secundaria o terciaria o un éter.
- reacción de un alcohol primario con un alcohol alternativo en condiciones de Mitsunobu para proporcionar un éter
- fluoración de cloruro de arilo con un agente fluorante, como TBAF, para proporcionar un fluoruro de arilo
- desmetilación de un grupo alquil metoxi para proporcionar un grupo alquil hidroxi
- reacción fotocatalizada de un haluro de arilo o heteroarilo con un carboxilato de (1,3-dioxoisoindolin-2-il)alquilo, cicloalquilo o heterociclilo para proporcionar un arilo o heterociclo sustituido con alquilo, cicloalquilo o heterociclilo
- acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición de un haluro aromático o de heteroarilo con un

- ácido borónico apropiado o éster de boronato en las condiciones de reacción de Suzuki como se describe en el paso (c), (p) o (q),
- compuesto de alquilo o heteroarilo de zinc apropiado en condiciones de reacción de tipo Negishi,
- alquil o heteroaril estannano apropiado en condiciones de reacción de tipo Stille
- amina o alcohol en condiciones de tipo Buchwald, como se describe en el paso (a) del proceso para proporcionar el correspondiente grupo aromático o heteroaromático sustituido.

Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser necesario utilizar una estrategia de grupo protector adecuada para la preparación de compuestos de Fórmula (I). Los grupos protectores típicos pueden comprender un grupo carbamato, preferiblemente Boc para la protección de aminas, un grupo bencilo para la protección de un OH fenólico o un grupo TBS para la protección de un OH de alquilo.

Se apreciará además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los Esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

EJEMPLOS

Abreviaturas:

AcOH = ácido acético;

Ac_2O = anhídrido acético;

Ac. = acuoso;

Bn = bencilo;

BnOH = alcohol bencílico;

Boc = *terc*-butoxicarbonilo;

Boc_2O = dicarbonato de di-*terc*-butilo;

br = ancho;

Brettphos Pd G3 = [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato;

t-BuOH = *terc*-butanol;

t-BuONa = *terc*-butóxido de sodio;

n-BuLi = n-butil litio;

°C = grados Celsius;

$CDCl_3$ = deuterocloroformo;

Cs_2CO_3 = carbonato de cesio;

CuI = yoduro de cobre (I)

δ = desplazamiento químico;

d = doblete;

DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre;

dd = doble doblete;

DCE = 1,2-dicloroetano;

DCM = diclorometano;

DIPEA = N-etildiisopropilamina o N,N-diisopropiletilamina;

DMAP = 4-(Dimetilamino)piridina;

DME = 1,2-dimetoxietano;

DMF = N,N-dimetilformamida;

DMSO = dimetilsulfóxido;

DMSO-d_6 = sulfóxido de hexadeuterodimetilo;

DPPA = difenil fosforil azida;

Et = etilo;

EtOH = etanol;

EtOAc: acetato de etilo;

Eq. = equivalente;

g = gramo;

HCl = ácido clorhídrico

HCO_2H = ácido fórmico;

^1H NMR = resonancia magnética nuclear de protones;

H_2O = agua;

HPLC = cromatografía líquida a presión elevada;

h = hora;

IPA = 2-propanol;

Josiphos Pd G3 = {(R)-1-[(Sp)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina}[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato;

K_2CO_3 = carbonato de potasio

KF = fluoruro de potasio;

KOH = hidróxido de potasio;

KOtBu = *terc*-butóxido de potasio;

K_3PO_4 = fosfato de potasio tribásico;

L = litro;

LCMS = espectrometría de masas por cromatografía líquida;

$LiAlH_4$ = hidruro de litio y aluminio;

m = multiplete;

M = molar;

m-CPBA = ácido 3-cloroperoxibenzoico;

Me = metilo;

MeCN = acetonitrilo

MeI = yodometano;

MeOH: metanol;

$MeOH-d_4$= deutero-metanol;

mg = miligramo;

$MgSO_4$ = sulfato de magnesio;

MHz = megahercios;

min = minutos;

mL = mililitros;

mmol = mmol;

MorDalPhos Pd G3 = mesil(2-(di-1-adamantilfosfino)morfolinobenceno)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II);

MS m/z = pico del espectro de masas;

MTBE = *terc*-butilmetil éter;

N_2 = nitrógeno;

$NaBH_4$ = borohidruro de sodio;

$NaBH_3CN$ = cianoborohidruro de sodio;

Na_2CO_3 = carbonato de sodio;

NaH = hidruro de sodio;

$NaHCO_3$= bicarbonato de sodio

NaOH = hidróxido de sodio;

NaOMe = metóxido de sodio;

Na_2SO_3 = tiosulfato de sodio;

Na_2SO_4= sulfato de sodio;

NBS = N-bromosuccinimida;

NH_2Boc = carbamato de *terc*-butilo;

NH_3 = amoníaco;

NH_4Cl = cloruro de amonio;

NH_4OH es hidróxido de amonio;

NMP = 1-metil-2-pirrolidona;

PE = éter de petróleo;

$Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II);

$Pd(OAc)_2$ = acetato de paladio (II);

$Pd_2(dba)_3$ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0);

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ = cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II);

$POCl_3$ = oxicloruro de fósforo (V);

q = cuarteto;

ta = temperatura ambiente;

RT = tiempo de retención;

s = singlete;

sat. = saturado;

sol. = solución;

t = triplete;

TBSCl = cloruro de *terc*-butildimetilsililo;

TEA = trietilamina;

TFA: ácido trifluoroacético;

THF: tetrahidrofurano;

TLC = cromatografía en capa fina;

µL = microlitros;

µmol = micromol;

xantfos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno;

Xantphos Pd G3 = metanosulfonato de [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II).

MÉTODOS GENERALES

Condiciones de preparación de HPLC:

Método A: Columna: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um; Condición: agua (NH_4HCO_3)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 15; 100 %B Tiempo de retención (min): 3; Caudal (mL/min): 50; Longitud de onda de detección: 220 nm

Método B: Columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; Condición: agua ($NH_4HCO_3$10 mM)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 11; 100 %B Tiempo de retención (min): 2; Caudal (mL/min): 25; Longitud de onda de detección: 220 nm)

Método C: Columna: Boston Prime C18 150*30mm*5um; Condición: agua (10mM NH_4HCO_3)-MeCN; Tiempo de Gradiente (min): 10; 100 %B Tiempo de retención (min): 2; Caudal (mL/min): 25; Longitud de onda de detección: 220 nm)

Método D: Columna: Boston Green ODS 150*30mm*5um, Estado: agua (FA)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 10; 100 % B Tiempo de retención (min): 2; Caudal (mL/min): 25

Método E: Columna: Boston Uni C18 40*150*5um; Condición: agua (TFA)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 10; 100 %B Tiempo de retención (min): 2; Caudal (mL/min): 60

Método F: Columna: Shapsil-T C18 50*250 mm 8um, Condición: agua (0,1 % FA)-MeCN, Gradiente: Tiempo de gradiente: 20 min, Caudal 80 mL/min

Método G: Columna: Boston Green ODS 150*30mm*5um; Condición: agua (NH_4HCO_3)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 11; Caudal (mL/min): 25

Método H: Columna: Boston Green ODS 150*30mm*5um; Condición: agua (HCl)-MeCN; Tiempo de Gradiente (min): 10; Tiempo de retención 100 %B (min): 2; Caudal (mL/min): 25

Método I: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5um, Condición: agua (TFA)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 10,5; 100 % B Tiempo de retención (min): 1,5; Caudal (mL/min): 40

Método J: columna Waters Sunfire Prep C18, 5 µm, 19 mm × 100 mm con fase móvil H_2O

y MeCN (0,2 % NH_4HCO_3 final v/v % modificador) con un caudal de 30 mL/min.

Método K: Columna: Boston Prime C18 150*30mm*5um; Condición: agua ($NH_3{\cdot}H_2O$+NH_4HCO_3)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 10; 100 %B Tiempo de retención (min): 2; Caudal (mL/min): 25.

Método L: Columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; Condición: agua (hidróxido de amoníaco v/v)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 11; 100 % B Tiempo de retención (min): 2; Caudal (mL/min): 25;

Método M: Columna: Boston Prime C18 150*30mm*5um; Condición: agua (FA)-MeCN; Tiempo de Gradiente (min): 12; Tiempo de retención 100 %B (min): 2; Caudal (mL/min): 25.

Método N: Columna: Phenomenex C18 150*25mm*10um; fase móvil: agua (NH_4HCO_3)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 10; 100 %B Tiempo de retención (min): 2; Caudal (mL/min): 25.

Método O: Columna: Phenomenex C18 150*40mm*5um; Condición: agua ($NH_3{\cdot}H_2O$+NH_4HCO_3)-MeCN; Tiempo de Gradiente (min): 10; 100 % B Tiempo de retención (min): 2; Caudal (mL/min): 25.

Método P: Columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um; Condición: agua (NH_4HCO_3)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 11; 100 %B Tiempo de retención (min): 3; Caudal (mL/min): 25.

Método Q: Columna: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5um; Estado: agua (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 15; 100 %B Tiempo de retención (min): 3; Caudal (mL/min): 25.

Método R: Columna: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5um: agua (NH_4HCO_3)-MECN; Tiempo de gradiente (min): 11; Caudal (mL/min): 25.

Método S: Columna: C18-1 150*30mm*5um; Condición: agua (NH_4HCO_3)-MECN; Comienzo B: Tiempo de gradiente (min): 11; Caudal (mL/min): 25.

Método T: Columna: Boston Green ODS 150 x 30 mm, 5 mm; MeCN/H_2O(TFA).

Método U: Columna: Waters XSelect CSH C18, 5 µm, columna de 30 mm × 100 mm con fase móvil H_2O (A) y MeCN (B) (0,2 % NH_4OH final v/v % modificador) con caudal a 60 mL/min).

Método V : Columna: Waters Sunfire Prep C18 OBD 5um 19x100mm, Gradiente: MeCN en agua, modificador 0,1 % TFA, Tiempo de gradiente, 12 min. Caudal: 30 mL/min.

Método W: Columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um, Estado: agua (HCl)-MeCN; Tiempo de gradiente (min): 11; Caudal (mL/min): 50).

Método X: Columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um; Condición: agua (FA)-MeCN; Tiempo de Gradiente (min): 11; 100 % B Tiempo de retención (min): 3; Caudal (mL/min): 50.

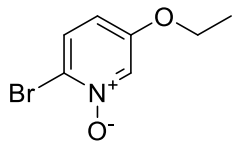
Método Y: Columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; Condición: agua (FA)-MeCN; gradiente durante 10 min, Caudal 25 mL/min.

Método Z: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm, 10 mm; MeCN/H_2O (TFA))

Método AA: Columna: Agela DuraShell C18 150*25mm*5um; Condición: agua (NH3.H2O)-MECN; B%: gradiente durante 10 min.

Preparación 1

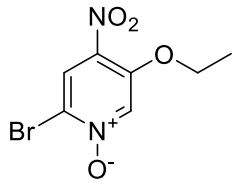
2-bromo-5-etoxipiridina 1-óxido



A una disolución de 2-bromo-5-etoxipiridina (27,0 g, 134 mmol) en DCE (300 mL) se añadió m-CPBA (46,1 g, 267 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH=10 con etano-1,2-diamina (16,1 g, 267 mmol), se concentró *al vacío*, se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para dar 2-bromo-5-1-óxido de etoxipiridina (23,0 g, 78,6 % de rendimiento) como sólido blanco. LCMS m/z = 218,0 $[M+H]^+$.

Preparación 2

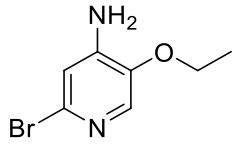
2-bromo-5-etoxi-4-nitropiridina 1-óxido



A una disolución de 2-bromo-5-1-óxido de etoxipiridina (Preparación 1, 11,0 g, 50,5 mmol) en H_2SO_4 (12,0 mL) se añadió gota a gota HNO_3 (12,0 mL) y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo/agua (200 mL). El sólido se recogió por filtración y se lavó con hielo/agua para dar 2-bromo-5-etoxi-4-1-óxido de nitropiridina (15,2 g, crudo) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,19 (q, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,53 (t, *J*=6,8 Hz, 3H)

Preparación 3

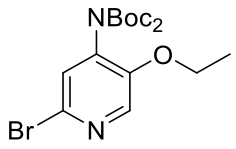
2-bromo-5-etoxipiridina-4-amina



A una disolución de 2-bromo-5-etoxi-4-1-óxido de nitropiridina (Preparación 2, 15,0 g, 56,8 mmol) en AcOH (50,0 mL) se añadió hierro (15,9 g, 284 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 30 min y la mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (400 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 2-bromo-5-etoxipiridin-4-amina (5,64 g, 45,7 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z = 219,0 $[M+H]^+$.

Preparación 4

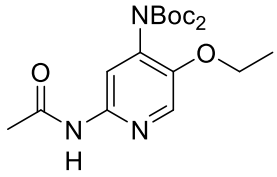
(2-bromo-5-etoxipiridin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 2-bromo-5-etoxipiridin-4-amina (Preparación 3, 5,6 g, 25,9 mmol) y TEA (7,0 g, 69,2 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DMAP (3,2 g, 25,9 mmol). mmol) y Boc_2O (22,6 g, 104 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 3/1) para dar (2-bromo-5-etoxipiridin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo (1,7 g, 15,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 419,0 $[M+H]^+$.

Preparación 5

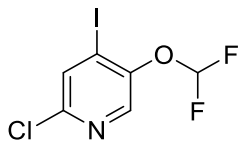
(2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-bromo-5-etoxipiridin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo (Preparación 4, 1,7 g, 4,00 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió acetamida (260 mg, 4,40 mmol), Cs_2CO_3 (2,6 g, 8,00 mmol) y BrettPhos Pd G3 (363mg, 0,40 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 2/1) para dar (2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo (1,3 g, 82,1 % de rendimiento) como sólido amarillo claro. LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$.

Preparación 6

2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-yodopiridina

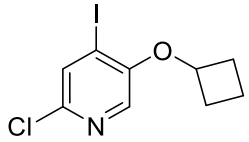


A una disolución de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ol (1 g, 3,91 mmol) en DMF (20 mL) se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (1,2 g, 7,83 mmol) y Cs_2CO_3 (2,6 g, 7,83 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 4 h en N_2. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mLx2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-yodopiridina (1,2 g, 97 % de rendimiento)

como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$**)** δ: ppm 8,17 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,76-6,40 (m, 1H).

Preparación 7

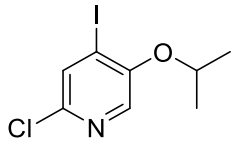
2-cloro-5-ciclobutoxi-4-yodopiridina



Se obtuvo 2-cloro-5-ciclobutoxi-4-yodopiridina, 940 mg, 77,6 % de rendimiento, a partir de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ol y bromociclobutano siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 6. LCMS m/z = 309,8 $[M+H]^+$

Preparación 8

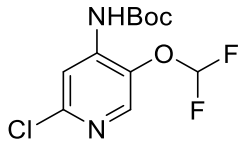
2-chloro-4-yodo-5-isopropoxipiridina



Se obtuvo 2-cloro-4-yodo-5-isopropoxipiridina como un líquido amarillo, 2,2 g, 94,4 % de rendimiento, a partir de 6-cloro-4-yodopiridin-3-ol y 2-yodopropano, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 6. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 6H).

Preparación 9

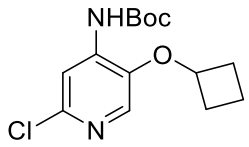
(2-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-yodopiridina (Preparación 6, 1,1 g, 3,44 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió NH_2Boc (382,6 mg, 3,27 mmol), Cs_2CO_3 (2,24 g, 6,88 mmol), Xantphos (596,7 mg, 1,03 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (314,8 mg, 0,344 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en N_2. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc=3/1) para dar (2-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (940 mg, 93,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$**)** δ: ppm 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,75-6,36 (m, 1H), 1,54 (s, 9H).

Preparación 10

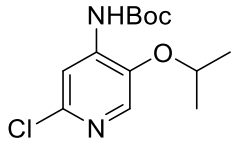
(2-cloro-5-ciclobutoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 2-cloro-5-ciclobutoxi-4-yodopiridina (Preparación 7, 930 mg, 3,0 mmol) y NH_2Boc (387,2 mg, 3,31 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió Cs_2CO_3 (2,94 g, 9,01 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (275,13 mg, 0,3 mmol) y Xantphos (347,70 mg, 0,6 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 h en N_2. La mezcla enfriada se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar (2-cloro-5-ciclobutoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,4 g, crudo) como un sólido blanco. LCMS m/z = 299,1 $[M+H]^+$

Preparación 11

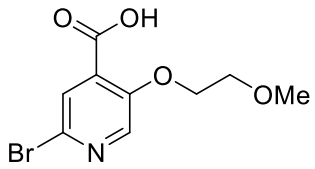
(2-cloro-5-isopropoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, 1,03 g, 49 % de rendimiento a partir de 2-cloro-4-yodo-5-isopropoxipiridina (Preparación 8) y NH_2Boc siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 9. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,40 (d, *J*=6,4 Hz, 6H).

Preparación 12

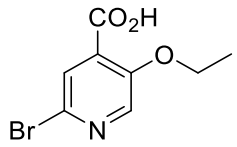
2-bromo-5-(2-metoxietoxi)ácido isonicotínico



Se añadió t-BuONa (21,8 g, 227 mmol) a una disolución de 2-bromo-5-ácido fluoroisonicotínico (10,0 g, 45,5 mmol) y 2-metoxietan-1-ol (100 mL) y la reacción se agitó a 70 ºC durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en H_2O (10 mL) y se ajustó a pH ~4 con HCl 2N. El precipitado se aisló por filtración, se disolvió en EtOAc (25 mL) y se lavó con salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 2-bromo-5-(2-metoxietoxi)ácido isonicotínico (10,0 g, 79,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13,63 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,29-4,27 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,30 (s, 3H).

Preparación 13

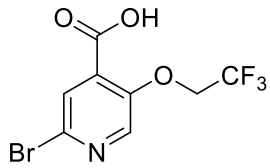
2-bromo-5-ácido etoxiisonicotínico



A una disolución de 2-bromo-5-ácido fluoroisonicotínico (110 g, 500 mmol) en EtOH (1500 mL) se añadió *t*-BuONa (120,13 g, 1,25 mol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (500 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 4 con HCl 12 M, la mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (200 mL x 2) y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-5-ácido etoxiisonicotínico (115 g, 93,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,32 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,21 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Preparación 14

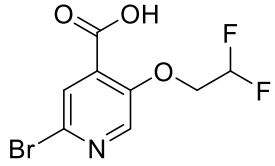
2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)ácido isonicotínico



A una disolución de 2-bromo-5-ácido fluoroisonicotínico (2,0 g, 9,09 mmol) en THF (20,0 mL) se añadió 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (2,7 g, 27,27 mmol) y *t*-BuONa (4,4 g, 45,46 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (20 mL) y el pH se ajustó a 4 con HCl 12 M. La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua (10 mL x 2) y se secó a presión reducida para dar 2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)ácido isonicotínico (2,4 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13,88 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,97 (q, *J*=8,5 Hz, 2H).

Preparación 15

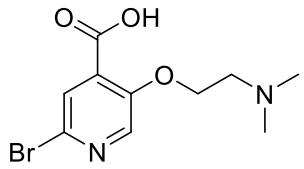
2-bromo-5-(2,2-difluoroetoxi)ácido isonicotínico



Se obtuvo ácido 2-bromo-5-(2,2-difluoroetoxi)isonicotínico, 1,5 g, 58,5 % de rendimiento, como un sólido marrón, a partir de 2-bromo-5-ácido fluoroisonicotínico y 2,2-difluoroetan-1-ol después de la procedimiento descrito en la Preparación 14. ^{1}H NMR: (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8,32 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,38-6,10 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H).

Preparación 16

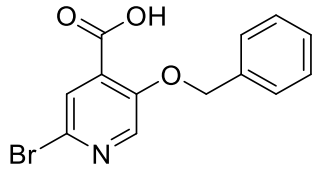
2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)ácido isonicotínico



Se obtuvo ácido 2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)isonicotínico como un sólido amarillo, 2,03 g, 76,9 %, a partir de 2-bromo-5-ácido fluoroisonicotínico y 2-(dimetilamino)etan-1-ol, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14. LCMS m/z = 291,0 $[M+H]^+$

Preparación 17

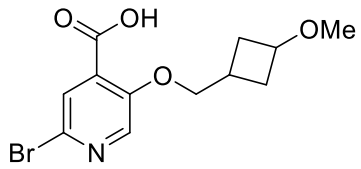
5-(benciloxi)-2-ácido bromoisonicotínico



Se obtuvo ácido 5-(benciloxi)-2-bromoisonicotínico como un sólido amarillo, 25 g, 93,9 % de rendimiento, a partir de 2-bromo-5-ácido fluoroisonicotínico y alcohol bencílico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 14. LCMS m/z = 307,9 $[M+H]^+$.

Preparación 18

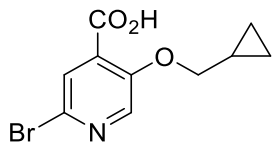
2-bromo-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)ácido isonicotínico



A una disolución de 2-bromo-5-ácido fluoroisonicotínico (1 g, 4,55 mmol) en THF (10 mL) se añadió (3-metoxiciclobutil)metanol (580,80 mg, 5,0 mmol), *t*-BuONa (873,68 mg, 9,09 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por Prep-HPLC (Método E, gradiente: 25 a 55 %) para dar 2-bromo-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)ácido isonicotínico (340 mg, 23,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,31 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,56-2,46 (m, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H).

Preparación 19

2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)ácido isonicotínico

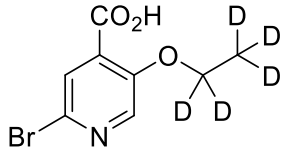


A una disolución de 2-bromo-5-ácido fluoroisonicotínico (19 g, 86,37 mmol) y ciclopropilmetanol

(12,45 g, 172,73 mmol) en THF (250 mL) se añadió *t*-BuONa (20,75 g, 215,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se concentró para dar el residuo, que se ajustó con HCl (2 N) hasta pH 5. La mezcla se filtró y el sólido se secó *al vacío* para dar 2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)ácido isonicotínico (20 g, 85,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13,66 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30-1,13 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 2H), 0,40-0,30 (m, 2H)

Preparación 20

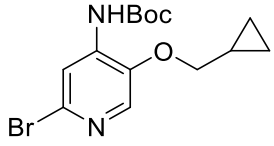
2-bromo-5-(etoxi-d_5)ácido isonicotínico



A una disolución de *t*-BuONa (2,18 g, 22,73 mmol) y THF (20 mL) se añadió 1,1,1,2,2-pentadeuterio-2-deuteriooxietano (1,2 g, 23,03 mmol) mientras se agitaba a ta. Después de 5 min, se añadió ácido 2-bromo-5-fluoro-piridin-4-carboxílico (2 g, 9,09 mmol), luego la reacción se calentó a 65 °C. La reacción se dejó en agitación durante 1 h, luego se diluyó con agua (40 mL de agua) y se concentró para eliminar el THF. La mezcla acuosa resultante se acidificó mediante la adición de HCl (2 M, 13,64 mL) mientras se agitaba a ta. La suspensión acuosa espesa se filtró para recoger los sólidos resultantes. A continuación, estos se disolvieron en MeOH (50 mL), se diluyeron con MeCN (25 mL) y se concentraron para dar 2-bromo-5-(etoxi-d5)ácido isonicotínico como un sólido tostado (2,2 g, 96,4 % de rendimiento) . LCMS m/z = 250,9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR ($DMSO-d_6$) δ: 14,14-13,10 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

Preparación 21

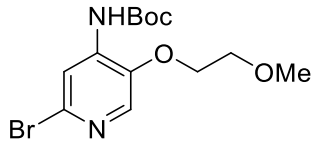
(2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)ácido isonicotínico (Preparación 19, 20 g, 73,50 mmol) y TEA (8,93 g, 88,20 mmol) en t-BuOH (200 mL) se añadió DPPA (19,01 mL, 88,20 mmol) y la reacción se agitó a 90 ºC durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (3 x 150 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 - 10/1) para dar (2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (22 g, 87,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}HNMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,38-1,22 (m, 1H), 0,80-0,61 (m, 2H), 0,47-0,30 (m, 2H).

Preparación 22

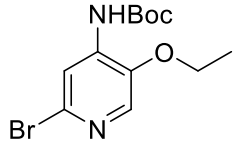
(2-bromo-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 2-bromo-5-(2-metoxietoxi)ácido isonicotínico (Preparación 12, 10,0 g, 36,2 mmol) en t-BuOH (100 mL) se añadió TEA (7,3 g, 72,4 mmol) y DPPA (9,9 g, 36,2 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (35 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (35 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 5/1) para dar (2-bromo-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (9,03 g, 71,8 % de rendimiento) como un cristal blanco. LCMS m/z = 349,1 $[M+H]^+$.

Preparación 23

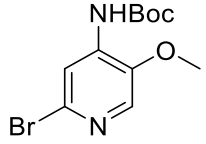
(2-bromo-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

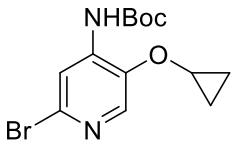
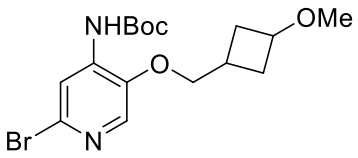
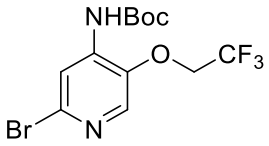
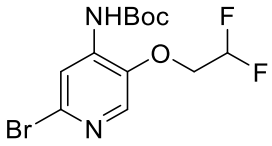


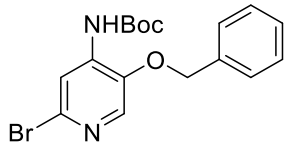
(2-bromo-5-etoxipiridin-4-il) carbamato de terc-butilo se obtuvo como un sólido amarillo, 85 g, 73,3 % de rendimiento, a partir de 2-bromo-5-ácido etoxiisonicotínico (Preparación 13) y DPPA, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 22. 1H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,16 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,38 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Preparación 24 a 29

Los compuestos de la siguiente tabla se obtuvieron a partir del ácido 2-bromoisonicotínico apropiado y DPPA, siguiendo una reacción similar a la descrita en la Preparación 22.

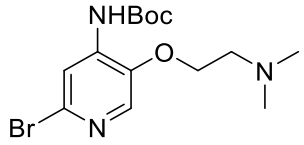
Preparación No.	**Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos**
24	(2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: ácido 2-bromo-5-metoxiisonicotínico 17 g, 65,1 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 303,1 $[M+H]^+$

25	(2-bromo-5-ciclopropoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: ácido 2-bromo-5-ciclopropoxiisonicotínico (WO2021032148, Ejemplo 161, paso 1) 406 mg, 51,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,88-0,83 (m, 4H).
26	(2-bromo-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: ácido 2-bromo-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)isonicotínico (Preparación 18) sólido amarillo, 265 mg, 72,1 %. 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).
27	(2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: ácido 2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)isonicotínico (Preparación 14) sólido blanco, 2,8 g, rendimiento del 94 %, 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,47 (q, J=8,0 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H).
28	(2-bromo-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: ácido 2-bromo-5-(2,2-difluoroetoxi)isonicotínico (Preparación 15) sólido amarillo claro, 525 mg, 41,9 % de rendimiento, 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,29 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,15-6,03 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 1,54 (s, 9H)
29	(5-(benciloxi)-2-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

	 SM: ácido 5-(benciloxi)-2-bromoisonicotínico (Preparación 17) 22 g, 71,50 % de rendimiento, como sólido amarillo. LCMS m/z = 380,1 $[M+H]^+$.

Preparación 30

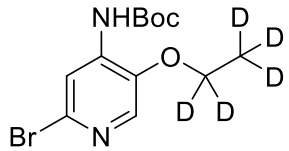
(2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)ácido isonicotínico (Preparación 16, 2 g, 6,92 mmol) en *t*-BuOH (20 mL) se añadió TEA (1,40 g, 13,83 mmol) y DPPA (1,90 g, 6,92 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h en N_2. La mezcla de reacción se purificó por prep-HPLC (Método D, Gradiente 20 % isocrático) para dar (2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (800 mg, 32,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 361,8 $[M+H]^+$

Preparación 31

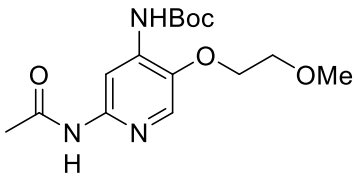
(2-bromo-5-(etoxi-d_5)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de ácido 2-bromo-5-(etoxi-d5)isonicotínico (Preparación 20, 2,2 g, 8,76 mmol) en tBuOH (25 mL) se añadió DIPEA (2,26 g, 17,52 mmol), la solución se agitó a ta durante 10 min, luego se añadió DPPA (2,89 g, 10,51 mmol). Después de 5 min, la reacción se calentó a 75 °C con la tapa floja para permitir la evolución de N_2 durante 2 h. La reacción enfriada se concentró para eliminar el tBuOH, luego se diluyó con $NaHCO_3$ (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g, heptano a EtOAc) para dar (2-bromo-5-(etoxi-d_5)piridin-4-il) carbamato de terc-butilo como un sólido cristalino blanco (1,42 g, 50,30 % de rendimiento). LCMS m/z = 322,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,62 (br s, 1H), 8,03 (d, J=4,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

Preparación 32

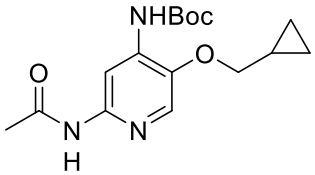
(2-acetamido-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-bromo-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 22, 8,9 g, 25,6 mmol) y acetamida (7,6 g, 128 mmol) en dioxano (80 mL) se añadió Cs_2CO_3 (25,1 g, 76,9 mmol) y BrettPhos Pd G3 (2,3 g, 2,56 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 1 h en N_2. La mezcla se concentró, se diluyó con H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL x 2). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 5/0 a 0/1) para dar (2-acetamido-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (8,0 g, 95,9 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z = 326,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,88 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Preparación 33

(2-acetamido-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

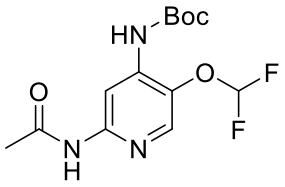
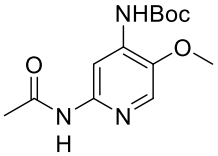
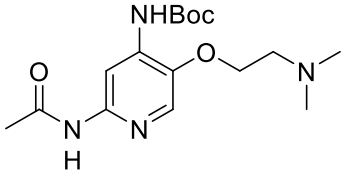
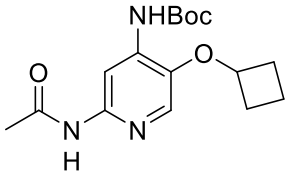
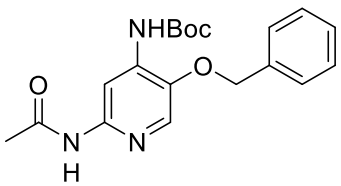


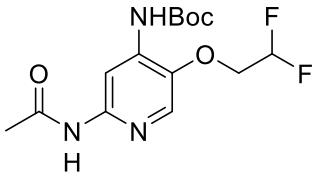
A una disolución de (2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 21, 150 mg, 0,437 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió acetamida (77,4 mg, 1,31 mmol), BrettPhos Pd G3 (39,6 mg, 0,0437 mmol) y Cs_2CO_3 (427 mg, 1,31 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 15/1 a 0/1) para dar (2- acetamido-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (130 mg, 92,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,85 (br s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,87 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,70-0,66 (m, 2H), 0,38-0,35 (m, 2H).

Preparaciones 34 a 39

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de la 2-bromo o 2-cloropiridina apropiada y acetamida, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 33.

Preparación No.	**Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos**
34	(2-acetamido-5-(difluorometoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

	 SM: (2-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 9) (750 mg, 75,7% rendimiento) como un aceite blanco. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 8,98 (s, 1H),8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,50 (t, *J*=73,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).
35	(2-acetamido-5-metoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: carbamato de terc-butilo (2-bromo-5-metoxipiridin-4-il) (Preparación 24) 15 g, 95,1 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 282,1 $[M+H]^+$
36*	(2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 30) 157 mg, 41,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 339,2 $[M+H]^+$
37**	(2-acetamido-5-ciclobutoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-cloro-5-ciclobutoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 10) 60 mg, 27,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 322,0 $[M+H]^+$
38	(2-acetamido-5-(benzoiloxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (5-(benciloxi)-2-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 29)

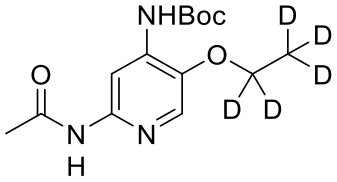
	16 g, 84,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 358,2 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,29-7,44 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).
39	(2-acetamido-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 28) sólido amarillo claro, 307 mg, 62,9 % de rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8,72 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,41-6,12 (m, 1H), 4,39-4,31 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

*-purificado por prep TLC (DCM/MeOH = 10/1)

** Se usó DMF en lugar de dioxano

Preparación 40

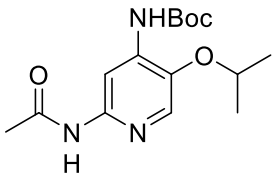
(2-acetamido-5-(etoxi-d5)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A (2-bromo-5-(etoxi-d_5)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 31, 1,42 g, 4,41 mmol) se añadió acetamida (1,30 g, 22,04 mmol), Cs_2CO_3 (4,31 g, 13,22 mmol) y BrettPhos Pd G3 (300 mg, 330,9 µmol) seguido de dioxano (15 mL), la mezcla se desgasificó burbujeando N_2 durante 10 min a temperatura ambiente y luego se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL), se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc (15 mL) y luego se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g, heptano a EtOAc) para dar (2-acetamido-5-(etoxi-d5)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,26 g, 94,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 301,1 [M+H]+. 1H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,19 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Preparación 41

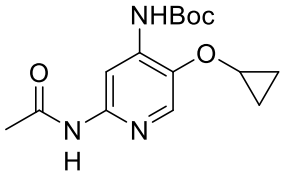
(2-acetamido-5-isopropoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-cloro-5-isopropoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 11, 1 g, 3,49 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió acetamida (618 mg, 10,46 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (638,68 mg, 0,7 mmol), Cs_2CO_3 (2,27 g, 6,97 mmol) y Xantphos (807,13 mg, 1,39 mmol) y la reacción se agitó a 120 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 1/1) para dar (2-acetamido-5-isopropoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (830 mg, 76,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,38 (d, *J*=6,0 Hz, 6H)

Preparación 42

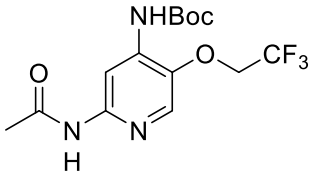
(2-acetamido-5-ciclopropoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



(2-acetamido-5-ciclopropoxipiridin-4-il) carbamato de terc-butilo se obtuvo como un sólido amarillo, 130 mg, 34,8 % de rendimiento, a partir de (2-bromo-5-ciclopropoxipiridin-4-il) carbamato de terc-butilo (Preparación 25) y acetamida siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 41. LCMS m/z = 308,1 $[M+H]^+$

Preparación 43

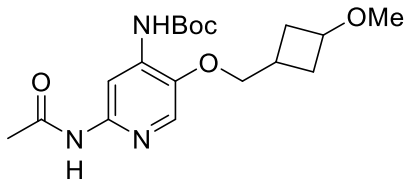
(2-acetamido-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



(2-acetamido-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo se obtuvo como un sólido blanco, 733 mg, 74 % de rendimiento, a partir de (2-bromo-5)-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 27) y acetamida siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 41. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,93 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,42 (q, *J*=8,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Preparación 44

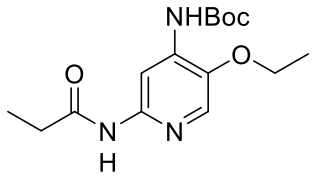
(2-acetamido-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



(2-acetamido-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo se obtuvo como un aceite amarillo, 98 mg, 43,3 % de rendimiento, a partir de (2-bromo-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-4-il)carbamato (Preparación 26) y acetamida siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 41. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,84 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,02 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,56 (s, 9H).

Preparación 45

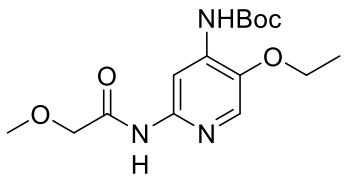
(5-etoxi-2-propionamidopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-bromo-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 23, 400,0 mg, 1,26 mmol) y propionamida (460,9 mg, 6,31 mmol) en dioxano (5,0 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,78 mmol) y BrettPhos PdG_3 (114,3 mg, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 3/1 a 0/1) para dar (5-etoxi-2-propionamidopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (255 mg, 65,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 310,2 $[M+H]^+$

Preparación 46

(5-etoxi-2-(2-metoxiacetamido)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

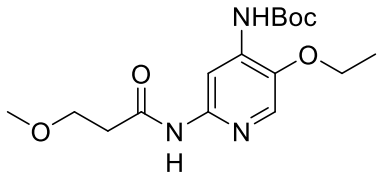


(5-etoxi-2-(2-metoxiacetamido)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo se obtuvo como un sólido amarillo, 600 mg, 82,2 % de rendimiento a partir de 2-metoxiacetamida y terc-butil (2-bromo-5-etoxipiridin-4-il)carbamato (Preparación 23), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación

45. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 8,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,13 (q, *J*=6,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,47 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

Preparación 47

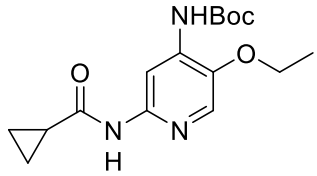
(5-etoxi-2-(3-metoxipropanamido)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



Se obtuvo (5-etoxi-2-(3-metoxipropanamido)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco, 372 mg, 86,9 % de rendimiento, a partir de 3-metoxipropanamida y (2-bromo-5)-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 23) siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 45. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,90 (br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,11-4,13 (m, 2H), 3,72 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,63 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,46 (t, *J*=7,0 Hz, 3H)

Preparación 48

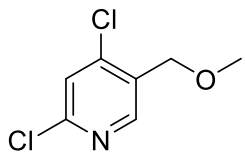
(2-(ciclopropanocarboxamido)-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-bromo-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 23, 200 mg, 0,631 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (57,8 mg, 0,063 mmol), Xantphos (36,5 mg, 0,063 mmol) y K_3PO_4 (267,7 mg, 1,26 mmol) en dioxano (8,0 mL), se añadió ciclopropanocarboxamida (64,4 mg, 0,757 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en N_2. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 1/1) para dar (2-(ciclopropanocarboxamido)-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (210 mg) como un amarillo sólido. LCMS m/z = 322,1 $[M+H]^+$

Preparación 49

2,4-dicloro-5-(metoximetil)piridina

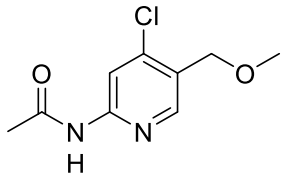


A una disolución en agitación de (4,6-dicloro-3-piridil)metanol (300 mg, 1,69 mmol) en THF (9 mL) se añadió NaH (60,66 mg, 2,53 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 15 min y luego se

añadió yodometano (358,80 mg, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y luego se inactivó con NH_4Cl ac. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron *al vacío* y el producto crudo se purificó (0-100 % de heptano/EtOAc-etanol (3:1)) para obtener 2,4-dicloro-5-(metoximetil)piridina (225 mg, 69,5 % rendimiento) como líquido incoloro. LCMS m/z = 192,0 $[M+H]^+$.

Preparación 50

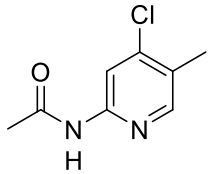
N-(4-cloro-5-(metoximetil)piridin-2-il)acetamida



A una disolución en agitación de 2,4-dicloro-5-(metoximetil)piridina (Preparación 49, 317 mg, 1,65 mmol) y acetamida (97,50 mg, 1,65 mmol) en tolueno (2 mL, desgasificado durante 20 min usando N_2) se añadieron Josiphos Pd G3 (76,28 mg, 0,083 mmol) y K_2CO_3 (456,27 mg, 3,30 mmol). La mezcla resultante se desgasificó usando N2 y luego se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando (0-100 %) heptano/EtOAc/EtOH (3:1) para obtener N-(4-cloro-5-(metoximetil) piridin-2-il)acetamida (211 mg, 59,6 % de rendimiento) como un sólido de color naranja. LCMS m/z = 214,0 $[M+H]^+$.

Preparación 51

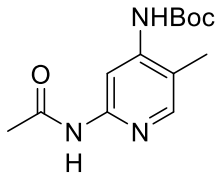
N-(4-cloro-5-metilpiridin-2-il)acetamida



A una disolución de 4-cloro-5-metilpiridin-2-amina (100 mg, 0,70 mmol) en DCM (2 mL) se añadió Ac_2O (85,92 mg, 0,84 mmol) y piridina (77,67 mg, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se añadió a agua (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 3/1) para dar N-(4-cloro-5-metilpiridin-2-il)acetamida (98 mg, 75,7 % de rendimiento) como sólido amarillo. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$**)** δ ppm: 9,69 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Preparación 52

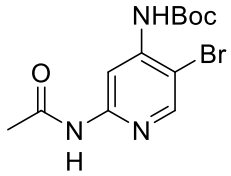
(2-acetamido-5-metilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de N-(4-cloro-5-metilpiridin-2-il)acetamida (Preparación 51, 90 mg, 0,49 mmol) en dioxano (1 mL) se añadió NH_2Boc (85,66 mg, 0,73 mmol), Cs_{2CO3} (317,66 mg, 0,97 mmol), Xantphos (112,83 mg, 0,19 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (89,28 mg, 0,10 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se añadió a agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 0/1) para dar (2-acetamido-5-metilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (90 mg, 69,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,81 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Preparación 53

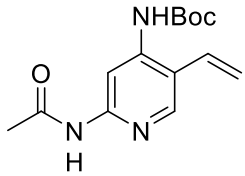
(2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamidopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (8,4 g, 33,43 mmol) en MeCN (90,0 mL) se añadió NBS (6,5 g, 36,77 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 1 H. La mezcla se concentró al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 1/1 a 0/1) para dar (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (9,1 g, 82,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Preparación 54

(2-acetamido-5-vinilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

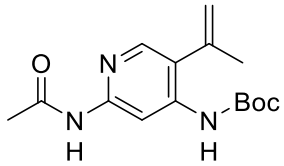


A una disolución de (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53, 500

mg, 1,51 mmol) en dioxano (5,0 mL) y H_2O (1,0 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (466,5 mg, 3,03 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (110,8 mg, 0,151 mmol) y K_2CO_3 (418,6 mg, 3,03 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se vertió en H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 1/1) para dar (2-acetamido-5-vinilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (381,6 mg, 90,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,84 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,62 (dd, *J*=17,5 Hz, 11,0 Hz, 1H), 5,64 (d, *J*=17,5 Hz, 1H), 5,47 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Preparación 55

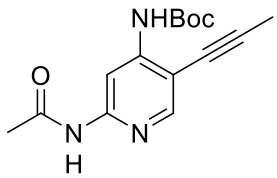
(2-acetamido-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



Se obtuvo (2-acetamido-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo, 220 mg, 83,1 % de rendimiento, a partir de (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 54. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,40 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

Preparación 56

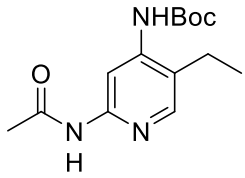
(2-acetamido-5-(prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53, 500 mg, 1,51 mmol) en DMF (6,0 mL) se añadió tributil(prop-1-in-1-il)estannano (747,6 mg, 2,27 mmol), NaOAc (62,1 mg, 0,757 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (53,2 mg, 0,076 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 3 h en N_2. La mezcla se vertió en H_2O (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 1/1) para dar (2-acetamido-5-(prop-1-in-1-il)piridin-4-ilo)carbamato de terc-butilo (260,8 mg, 59,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,90 (br s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Preparación 57

(2-acetamido-5-etilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

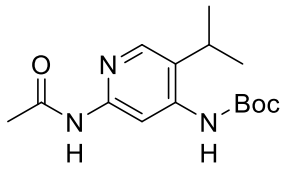


A una disolución de (2-acetamido-5-vinilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 54, 361,8 mg, 1,30 mmol) en MeOH (5,0 mL) se añadió Pd/C (1,4 g, 1,30 mmol, pureza del 10 %) y la reacción se agitó a 20 °C durante 2 h bajo H_2 (15 psi). La reacción se filtró y se concentró *al vacío* para dar (2-acetamido-5-etilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (262,1 mg, 71,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,81 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,52 (q, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,24 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).

Preparación 58

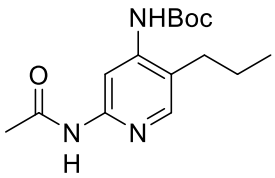
(2-acetamido-5-isopropilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 55, 200 mg, 0,69 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd/C (730,5 mg, 0,69 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en H_2 (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 1/2) para dar (2-acetamido-5-isopropilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 59,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,30 (d, J=6,5 Hz, 6H)

Preparación 59

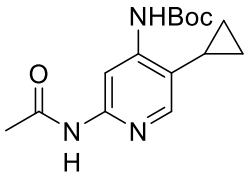
(2-acetamido-5-propilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-(prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 56, 260,8 mg, 0,901 mmol) en THF (5,0 mL) se añadió Pd/C (959,3 mg, 0,901 mmol, pureza del 10 %) y la reacción se agitó a 20 °C durante 2 h bajo H_2 (15 psi). La reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar (2-acetamido-5-propilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (223,6 mg, 84,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,81 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 2,46 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 0,98 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

Preparación 60

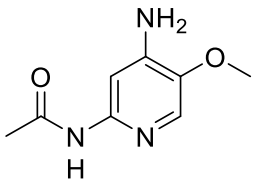
(2-acetamido-5-ciclopropilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53, 200,0 mg, 0,606 mmol) en dioxano (5,0 mL) y H_2O (0,5 mL) se añadió ácido ciclopropilborónico (78,1 mg, 0,909 mmol), K_2CO_3 (251,2 mg, 1,82 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (44,3 mg, 0,061 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 a 0/1) para dar (2-acetamido-5-ciclopropilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 90,7% de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS m/z = 292,1 $[M+H]^+$

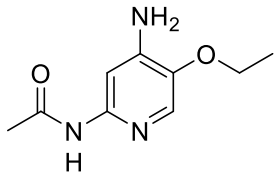
Preparación 61

Clorhidrato de N-(4-amino-5-metoxipiridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-metoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 35, 15 g, 53,32 mmol) en dioxano (200 mL) se añadió HCl 4 M/dioxano (200 mL) y la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta del filtro se secó *al vacío* seguido de liofilización para producir clorhidrato de N-(4-amino-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (10,36 g, 84,21 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 182 $[M+H]^+$

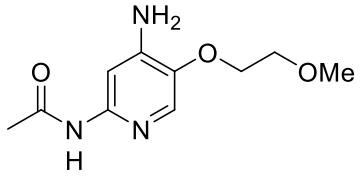
Preparación 62 Clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo (Preparación 5, 500 mg, 1,26 mmol) en dioxano (1 mL) se añadió HCl 4 M/dioxano (5,0 mL) y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (440 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 196,0 $[M+H]^+$.

Preparación 63

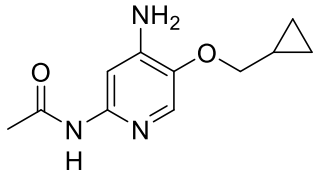
Clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 32, 1,0 g, 3,07 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl 4 M/dioxano (10 mL) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (810 mg, crudo) como un sólido marrón. LCMS m/z = 226,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,94 (br s, 1H), 11,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Preparación 64

Clorhidrato de N-(4-amino-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)acetamida

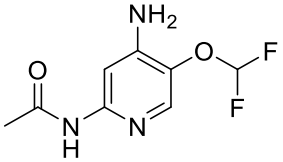
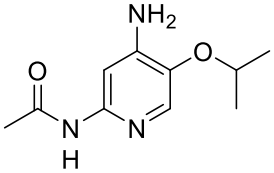
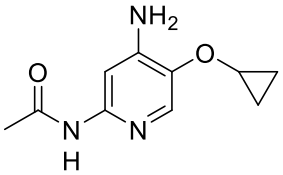
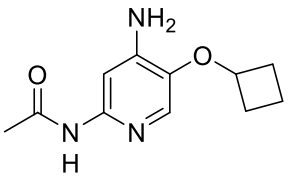


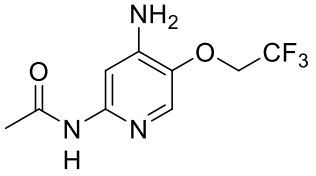
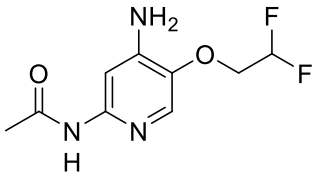
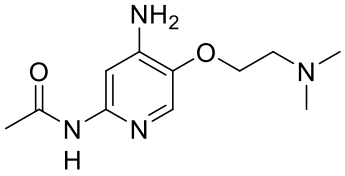
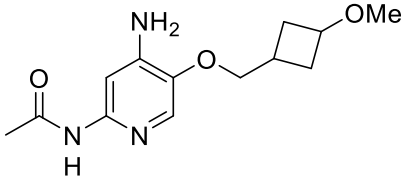
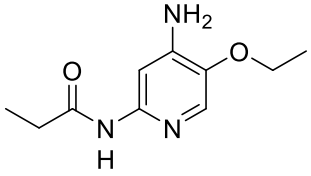
A una disolución de (2-acetamido-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 33, 110 mg, 0,342 mmol) en DCM (2 mL) se añadió HCl 4 M/dioxano (5 mL) y la reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar clorhidrato de N-(4-amino-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)acetamida (70,0 mg, crudo) como sólido blanco. LCMS m/z = 222,1 $[M+H]^+$.

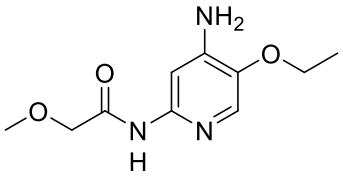
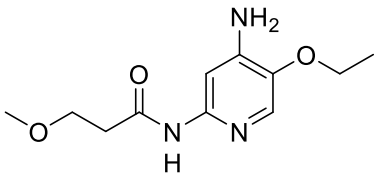
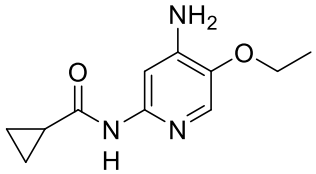
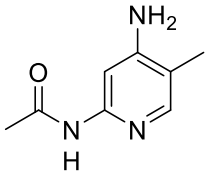
Preparaciones 65 a 81

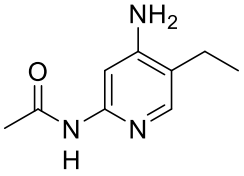
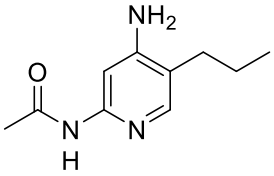
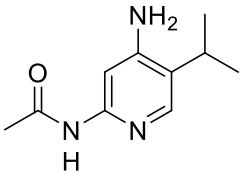
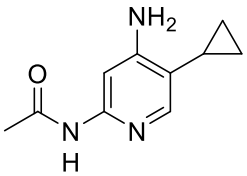
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de la amina protegida con Boc

apropiada, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 64.

Preparación No.	**Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos**
65	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(difluorometoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 34) 80 mg, crudo como un sólido amarillo.
66	Clorhidrato de N-(4-amino-5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-isopropoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 41) crudo, 520 mg. 1H NMR: (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,19 (br s, 1H), 6,72 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,32-1,28 (m, 6H)
67	Clorhidrato de N-(4-amino-5-ciclopropoxipiridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-ciclopropoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 42) sólido blanco, 110 mg, crudo. LCMS m/z = 208,3 $[M+H]^+$
68	Clorhidrato de N-(4-amino-5-ciclobutoxipiridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-ciclobutoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 37) 60 mg, crudo como un sólido blanco. LCMS m/z = 222,1 $[M+H]^+$
69	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida

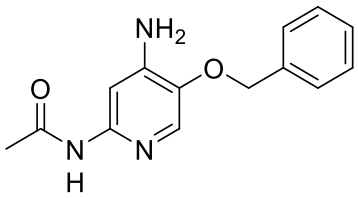
	 SM: (2-acetamido-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 43) sólido blanco, 152 mg, crudo. LCMS m/z = 250,1 $[M+H]^+$
70	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 39) 279 mg, crudo como un sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 7,58 (s, 1H), 6,41-6,12 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).
71	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 36) 135 mg, crudo como un sólido blanco
72	Clorhidrato de N-(4-amino-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  SM:(2-acetamido-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 44) 85 mg, crudo como un sólido amarillo.
73	Clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)propionamida 

	SM: (5-etoxi-2-propionamidopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 45) 170 mg, crudo como un sólido blanco, LCMS m/z = 210,2 $[M+H]^+$
74	Clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)-2-metoxiacetamida  SM: (5-etoxi-2-(2-metoxiacetamido)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 46) 140 mg como un sólido amarillo. LCMS m/z = 226,2 $[M+H]^+$
75	Clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)-3-metoxipropanamida  SM: (5-etoxi-2-(3-metoxipropanamido)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 47) 250 mg como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (500 MHz, MeOH-d4) δ ppm: 7,45 (s, 1H), 6,42 (s, 1H) 4,17-4,10 (m, 2H), 3,73 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,71-2,67 (m, 2H) 1,48 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).
76	Clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  SM: (2-(ciclopropanocarboxamido)-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 48) 150 mg, crudo como un sólido amarillo. LCMS m/z = 222,1 $[M+H]^+$
77	Clorhidrato de N-(4-amino-5-metilpiridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-metilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 52) 75 mg, crudo como un sólido blanco. LCMS m/z = 166,2 $[M+H]^+$
78	Clorhidrato de N-(4-amino-5-etilpiridin-2-il)acetamida

	 SM: (2-acetamido-5-etilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 57) 148,5 mg, crudo como un sólido amarillo.
79	Clorhidrato de N-(4-amino-5-propilpiridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-propilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 59) 180,3 mg, crudo como un sólido amarillo
80	Clorhidrato de N-(4-amino-5-propilpiridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-isopropilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 58) 90 mg, crudo como un sólido blanco. 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,95 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,14 (d, J=6,5 Hz, 6H)
81	Clorhidrato de N-(4-amino-5-ciclopropilpiridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-ciclopropilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 60) 90 mg, crudo como un sólido blanco. LCMS m/z = 192,1 $[M+H]^+$

Preparación 82

Clorhidrato de N-(4-amino-5-(benciloxi)piridin-2-il)acetamida

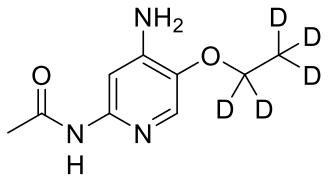


A una disolución de (2-acetamido-5-(benciloxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 38,

19 g, 53,16 mmol) en dioxano (200 mL) se añadió HCl 4M/Dioxano (200 mL) y la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta del filtro se secó a presión reducida seguido de liofilización para producir clorhidrato de N-(4-amino-5-(benciloxi)piridin-2-il)acetamida (14,93 g, 95,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 258,0 $[M+H]^+$

Preparación 83

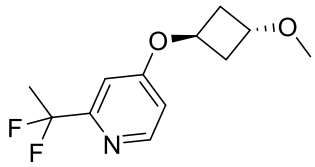
clorhidrato de N-(4-amino-5-(etoxi-d_5)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-(etoxi-d_5)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 40, 1,26 g, 4,19 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió HCl (4 M, 5,24 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con dioxano (10 mL), se filtró a través de papel de filtro para recoger los sólidos blancos y se enjuagó con dioxano adicional (10 mL). Los sólidos se disolvieron en MeOH (50 mL) y se concentraron a sequedad, luego se destilaron azeotrópicamente con dioxano, para dar clorhidrato de N-(4-amino-5-(etoxi-d_5)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, (1,06 g, crudo). LCMS m/z = 201,0 $[M+H]^+$.

Preparación 84

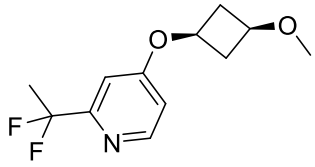
2-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridina



A una disolución de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)piridina (5,84 g, 32,9 mmol) y (1r,3r)-3-metoxiciclobutan-1-ol (2,8 g, 27,42 mmol) en DMF (50 mL) se añadió NaH (1,32 g, 32,9 mmol, 60 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h, se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 - 5/1) para dar 2-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridina (5 g, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,43 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J=1,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=2,4, 5,6 Hz, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,54-2,38 (m, 4H), 1,99 (t, J=18,8 Hz , 3H).

Preparación 85

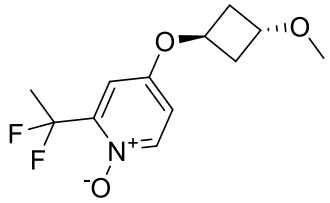
2-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridina



Se obtuvo 2-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridina como un aceite incoloro, 3,7 g, 91,4 % de rendimiento, a partir de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)piridina y (1s,3s)-3-metoxiciclobutan-1-ol siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 84. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm: 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 2,4, 5,6 Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,96-2,59 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 2H), 1,99 (t, J = 22,4 Hz, 3H).

Preparación 86

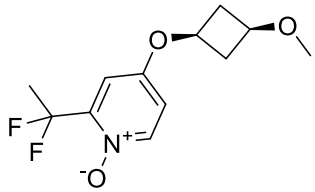
2-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)1-óxido de piridina



A una disolución de 2-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridina (Preparación 84, 7 g, 28,78 mmol) en DCM (100 mL) se añadió m-CPBA (7,31 g, 37,41 mmol, 80 % de pureza) y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ sat. (280 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1, DCM/MeOH = 10/1) para dar 2-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)óxido de 1 piridina (7 g, 93,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro. 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,14 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=2,4, 7,2 Hz, 1H), 4,94-4,79 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,53-2,38 (m, 4H), 2,25 (t, J=19,2 Hz, 3H).

Preparación 87

2-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)1-óxido de piridina

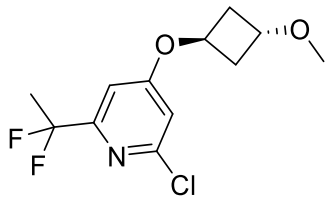


Se obtuvo 2-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)1-óxido de piridina como un aceite incoloro, 3,5 g, 88,8 % de rendimiento, a partir de 2-(1,1-difluoroetilo)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridina (Preparación 85) y m-CPBA, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 86. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 3,4, 7,2 Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 2H),

2,25 (t, *J* = 22,4 Hz, 3H), 2,20-2,16 (m, 2H).

Preparación 88

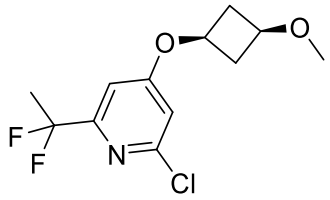
2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridina



A una disolución de 2-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)1-óxido de piridina (Preparación 86, 7 g, 27 mmol) se añadió $POCl_3$ (63,6 mL, 682,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró y se disolvió en DCM (20 mL). La disolución se vertió en agua (50 mL) y se inactivó con $NaHCO_3$ sat. (40 mL) hasta pH>8. La capa acuosa se extrajo con DCM (80 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridina (3,8 g, 50,7% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 278,1 $[M+H]^+$

Preparación 89

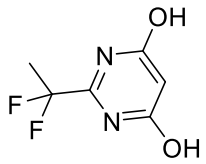
2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridina



Se obtuvo 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridina como un aceite amarillo, a partir de 2-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi) 1-óxido de piridina (Preparación 87), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 88. LCMS m/z = 278,1 $[M+H]^+$

Preparación 90

2-(1,1-difluoroetil)pirimidina-4,6-diol

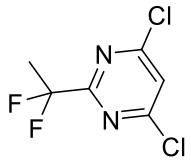


A una disolución de malonamida (15,0 g, 146,9 mmol) en EtOH (500 mL) se añadió t-BuONa (49,4 g, 514,24 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió 2,2-difluoropropanoato de etilo (50,7 g, 367,32 mmol) y la reacción se agitó a reflujo a 100 ºC durante 16 h. La reacción se enfrió, se añadió HCl 4 N (75 mL) y la mezcla se concentró. El sólido resultante se recogió y se

concentró para dar 2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4,6-diol (20,0 g, 77,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 177,0 $[M+H]^+$

Preparación 91

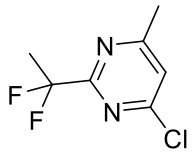
4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina



Una solución de 2-(1,1-difluoroetil)pirimidina-4,6-diol (Preparación 90, 20,0 g, 113,56 mmol) en $POCl_3$ (200 ml, 2,15 mol) se agitó a 100 °C durante 8 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, el residuo se diluyó con DCM (150 mL) y se añadió lentamente al agua. La mezcla se extrajo con DCM (200 mL x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc en PE del 0 % al 10 %) para dar 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (23,0 g, 95,1 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS m/z = 213,0 $[M+H]^+$

Preparación 92

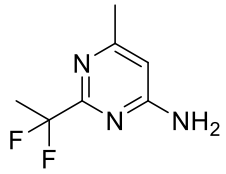
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina



A una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (preparación 91, 75,0 g, 352,1 mmol) en THF (750 mL) y NMP (75 mL) a 23 °C se añadió $Fe(acac)_3$ (12,44 g, 35,21 mmol). La mezcla se purgó con N_2, luego se enfrió a -20 °C. A la solución enfriada, se añadió gota a gota CH_3MgBr (3 M, 117,4 mL), manteniendo la temperatura interna entre -20 y -10 °C durante la adición. La mezcla resultante se agitó a -20 ºC durante 2 h. La mezcla se vertió en sat. ac. de NH_4Cl (1,5 L) y se extrajo con MTBE (1,0 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró El líquido marrón rojizo resultante se purificó mediante Prep-HPLC (Método F, Gradiente: 40 %-58 %). Las fracciones deseadas se evaporaron *al vacío* para eliminar el MeCN. La mezcla se extrajo con MTBE (500 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para producir 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina como un líquido amarillo. LCMS m/z = 193,1 $[M+H]^+$.

Preparación 93

2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-amina

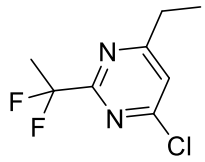


A una disolución en agitación de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 200 mg, 1,04 mmol) en dioxano anhidro (2 mL) se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (47,55 mg, 0,0519 mmol), Xantphos (60,09 mg, 0,104 mmol) y Cs_2CO_3 (676,70 mg, 2,08 mmol). Luego se añadió benzofenona imina (225,84 mg, 1,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en MeOH (15 mL), se añadieron NaOAc (196,87 mg, 2,40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (254,33 mg, 3,66 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a ta. El solvente se evaporó y el residuo se volvió a disolver en THF. La disolución de THF se lavó una vez con una disolución de salmuera de NaOH 1 N (1:3 v/v), se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-100 % de heptano/EtOAc-EtOH (3:1) para producir 2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-amina (80 mg, 44,5 % de rendimiento).

1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 6,35 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,87 (t, J = 18,6 Hz, 3H).

Preparación 94

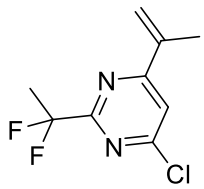
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina



A una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (preparación 91, 1,5 g, 7,04 mmol) en agua (3 mL) y dioxano (15 mL) se añadió ácido etilborónico (520 mg, 7,04 mmol), K_2CO_3 (1,46 g, 10,6 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (515 mg, 0,70 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h bajo N_2. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 10/1) para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (410 mg, 28,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,28 (s, 1H), 2,86 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,06 (t, *J*=18,5 Hz 3H), 1,34 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).

Preparación 95

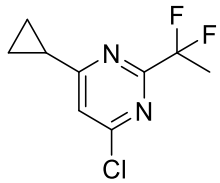
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidina



A una mezcla de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 320 mg, 1,50 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (252 mg, 1,50 mmol) y K_2CO_3 (415 mg, 3,00 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (110 mg, 0,150 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 0/1 a 3/1) para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidina (220 mg, 67,0 % de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS m/z = 219,1 $[M+H]^+$.

Preparación 96

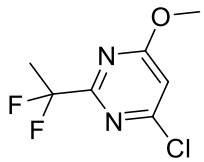
4-cloro-6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina



A una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (preparación 91, 1,0 g, 4,69 mmol) en dioxano (10,0 mL) y agua (1,0 mL) se añadió ácido ciclopropilborónico (483,9 mg, 5,63 mmol), K_2CO_3 (1,3 g, 9,39 mmol) y Pd (dppf)Cl_2 (343,5 mg, 469,5 umol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 1/0 a 5/1) para dar 4-cloro-6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (805,6 mg, 78,5 % de rendimiento) como incoloro. aceite. LCMS m/z = 219,1 $[M+H]^+$

Preparación 97

4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidina

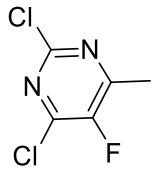


A una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 300 mg, 1,41 mmol) en MeOH (5,0 mL) se añadió NaOMe (76,1 mg, 1,41 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 15/1 a 5/1) para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidina (260 mg, 88,5 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,81 (s, 1H),

4,08 (s, 3H), 2,02 (t, *J*=18,5 Hz, 3H).

Preparación 98

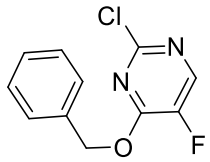
2,4-dicloro-5-fluoro-6-metilpirimidina



A una disolución de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (15,0 g, 89,84 mmol) en DME (150,0 mL) se añadió lentamente MeMgBr (3 M, 44,9 mL) a 0 °C en N_2 y la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. Se añadió TEA (9,1 g, 89,84 mmol) en THF (10,0 mL), la solución se agitó a 0 °C durante 5 min, luego se añadió lentamente I_2 (22,8 g, 89,84 mmol) en THF (16,0 mL) y la reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (200 mL) y el pH se ajustó a 1 con HCl 5N. La mezcla se extrajo con EtOAc (150,0 mL x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 0/1 a 10/1) para dar 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metilpirimidina (9,3 g, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2,56 (d, *J*=2,5 Hz, 3H).

Preparación 99

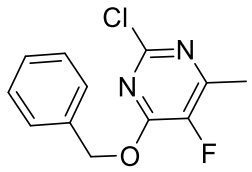
4-(benciloxi)-2-cloro-5-fluoropirimidina



Una solución de BnOH (6,5 g, 59,89 mmol) y *t*-BuONa (5,8 g, 59,9 mmol) en tolueno (150,0 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió lentamente 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (10,0 g, 59,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en H_2O (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 5/1) para dar 4-(benciloxi)-2-cloro-5-fluoropirimidina (12,5 g, 87,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 3H), 5,51 (s, 2H).

Preparación 100

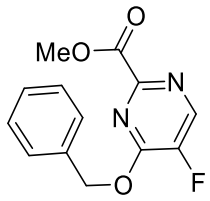
4-(benciloxi)-2-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina



Se obtuvo 4-(benciloxi)-2-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina como un aceite incoloro, 7,9 g, 58,2 % de rendimiento a partir de 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metilpirimidina (Preparación 98) y BnOH , siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 99. ^{1}H NMR: (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48-7,46 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 2,44 (d, *J*=3,0 Hz, 3H).

Preparación 101

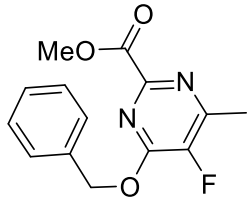
4-(benciloxi)-5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo



A una disolución de 4-(benciloxi)-2-cloro-5-fluoropirimidina (Preparación 99, 26,0 g, 109 mmol) en MeOH (300 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,6 g, 2,18 mmol) y TEA (22,1 g, 217,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h bajo CO (50 psi). La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 3/1) para dar 4-(benciloxi)-5-fluoropirimidin-2-carboxilato de metilo (12,0 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,44 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Preparación 102

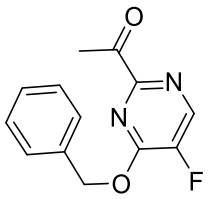
4-(benciloxi)-5-fluoro-6-metilpirimidina-2-carboxilato de metilo



Se obtuvo 4-(benciloxi)-5-fluoro-6-metilpirimidina-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo, 3,1 g, 35,8 % de rendimiento a partir de 4-(benciloxi)-2-cloro-5-fluoro-6-metilpirimidina (Preparación 100) y MeOH, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 101. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,53-7,51 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 5,58 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,55 (d, *J*=2,8 Hz, 3H).

Preparación 103

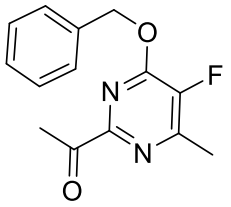
1-(4-(benciloxi)-5-fluoropirimidin-2-il)etano-1-ona



A una disolución de 4-(benciloxi)-5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo (Preparación 101, 12,0 g, 45,76 mmol) en THF (120 mL) se añadió gota a gota MeMgBr (3 M, 18,30 mL) a -78 °C y la solución se agitó durante 2 h bajo N_2. La mezcla se inactivó con NH_4Cl (30 mL saturados) a -78 °C, se vertió en H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 3/1) para dar 1-(4-(benciloxi)-5-fluoropirimidin-2-il)etan-1-ona (7,3 g, 64,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,45 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 2,73 (s, 3H).

Preparación 104

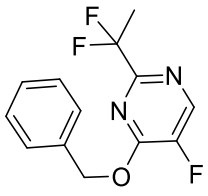
1-(4-(benciloxi)-5-fluoro-6-metilpirimidin-2-il)etano-1-ona



Se obtuvo 1-(4-(Benciloxi)-5-fluoro-6-metilpirimidin-2-il)etano-1-ona como un aceite amarillo, 1,6 g, 54,8 % de rendimiento, a partir de 4-(benciloxi)-5-fluoro-6-metilpirimidina-2-carboxilato de metilo (Preparación 102 y MeMgBr siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 103. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51-7,49 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 3H), 5,57 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,54 (d, *J*=3,2 Hz, 3H).

Preparación 105

4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidina

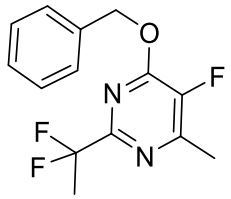


A una disolución de 1-(4-(benciloxi)-5-fluoropirimidin-2-il)etano-1-ona (Preparación 103, 7,3 g, 29,65 mmol) en DCM (80,0 mL) se añadió DAST (23,9 g, 148,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió lentamente en H_2O (80 mL), se extrajo con DCM (3 x 80 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 80 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 5/1) para dar 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-5- fluoropirimidina (6,7 g, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,38 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 2,02 (t, *J*=18,4 Hz, 3H).

Preparación 106

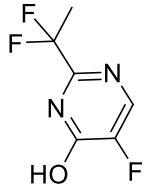
4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidina



Se obtuvo 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidina, 1,6 g, 95,9 % de rendimiento, como un aceite amarillo, a partir de 1-(4-(benciloxi)-5-fluoro-6-metilpirimidin-2-il)etano-1-ona (Preparación 104) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 105. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48-7,46 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 5,51 (s, 2H), 2,48 (d, *J*=3,0 Hz, 3H), 1,98 (t, *J*=18,0 Hz, 3H).

Preparación 107

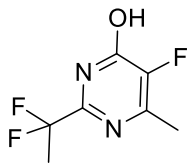
2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidin-4-ol



Una solución de 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidina (Preparación 105, 6,7 g, 24,9 mmol) en TFA (40 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 3/1) para dar 2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidin-4-ol (3,2 g, 72,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,61 (br s, 1H), 7,93 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 2,03 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).

Preparación 108

2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidin-4-ol

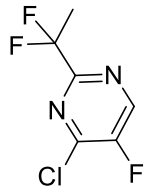


Se obtuvo 2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidin-4-ol como un aceite incoloro, 780 mg, 73,5 %, a partir de 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetilo)-5-fluoro-6-metilpirimidina (Preparación 106) siguiendo

el procedimiento descrito en la Preparación 107. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2,40 (d, *J*=3,5 Hz, 3H), 2,02 (t, *J*=18,5 Hz, 3H).

Preparación 109

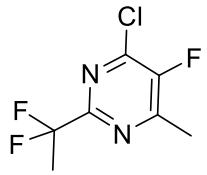
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidina



Una solución de 2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidin-4-ol (Preparación 107, 3,2 g, 18 mmol) en $POCl_3$ (20,0 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se vertió lentamente en hielo/agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 5/1) para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidina (2,3 g, 65,1 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS m/z = 197,1 $[M+H]^+$

Preparación 110

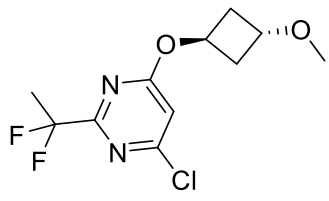
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidina



Se obtuvo 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidina como un aceite incoloro, 3,1 g, 90,7 % de rendimiento a partir de 2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidin-4-ol (Preparación 108) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 109. LCMS m/z = 211 $[M+H]^+$

Preparación 111

4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)pirimidina

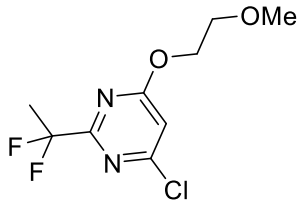


A una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 400 mg, 1,88 mmol) y Cs_2CO_3 (1,9 g, 5,63 mmol) en DMF (6,0 mL) se añadió (1r,3r)-3-metoxiciclobutan-1-ol (211 mg, 2,07 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)pirimidina (450 mg, 86,0 % de rendimiento) como un

aceite amarillo. LCMS m/z = 278,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,77 (s, 1H), 5,47-5,41 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H), 1,99 (t, *J*=18,4 Hz, 3H).

Preparación 112

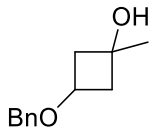
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidina



A una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 200 mg, 0,939 mmol) y 2-metoxietan-1-ol (78,6 mg, 1,03 mmol) en DMF (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (918 mg, 2,82 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y luego se añadió agua (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante prep TLC (PE/EtOAc 3/1) para producir 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidina (150 mg, 63,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,86 (s, 1H), 4,62-4,60 (m, 2H), 3,75-3,74 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 3H).

Preparación 113

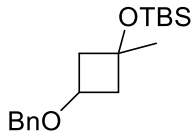
3-(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol



A una disolución de 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ona (5,0 g, 28,4 mmol) en THF (50 mL) se añadió CH_3MgCl (3 M, 10,4 mL) a -78 °C en N_2 y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 1/1) para dar 3-(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol (4,9 g, 89,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,35-7,28 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).

Preparación 114

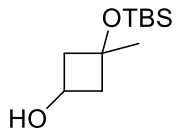
(3-(benciloxi)-1-metilciclobutoxi)(terc-butil)dimetilsilano



A una disolución de 3-(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol (Preparación 113, 2,0 g, 10,4 mmol) e imidazol (3,5 g, 52,0 mmol) en DCM (50 mL) se añadió TBSCl (2,8 g, 18,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, luego se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 3/1) para dar (3-(benciloxi)-1-metilciclobutoxi)(terc-butil)dimetilsilano (2,5 g, 78,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,34-7,28 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Preparación 115

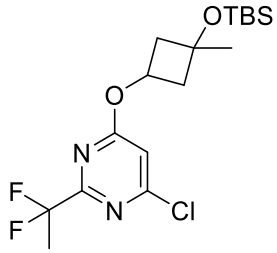
3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilciclobutan-1-ol



A una disolución de (3-(benciloxi)-1-metilciclobutoxi)(terc-butil)dimetilsilano (Preparación 114, 2,5 g, 8,16 mmol) en MeOH (200 mL) se añadió Pd/C (868 mg, 0,816 mmol, 10 % de pureza) bajo H_2 (40 psi) y la reacción se agitó a 25 °C durante 32 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilciclobutan-1-ol (1,8 g, crudo) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,94-3,90 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Preparación 116

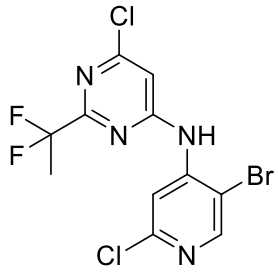
4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilciclobutoxi)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina



A una disolución de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilciclobutan-1-ol (Preparación 115, 300 mg, 1,39 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (83,2 mg, 2,08 mmol, 60 % pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min seguido de la adición de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 354 mg, 1,66 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, después se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 10/1) para dar 4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilciclobutoxi)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (400 mg, 73,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,77 (s, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,31-2,28 (m, 2H), 2,00 (t, *J*=18,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

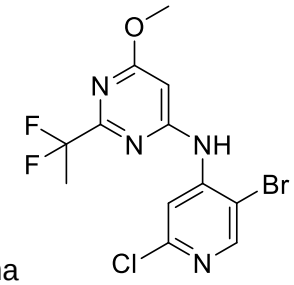
Preparación 117

N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 5-bromo-2-cloropiridin-4-amina (250 mg, 1,21 mmol), Cs_2CO_3 (1 g, 3,07 mmol) y DMF (5 mL) se agitó durante 5 min, luego se añadió 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 300 mg, 1,41 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 2 h. La reacción se concentró para eliminar el disolvente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc al 50 %) para dar N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina (415 mg, 89,7% de rendimiento). LCMS m/z = 385,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,91 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 1,98 (t, J=18,9 Hz, 3H).

Preparación 118

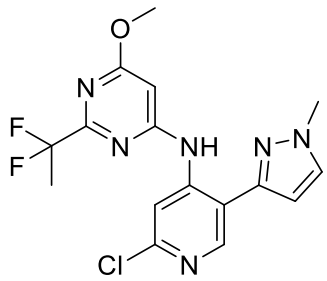


N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina

A una disolución de N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina (Preparación 117, 415 mg, 1,08 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió K_2CO_3 (400 mg) y la reacción se agitó a 70 °C durante 20 h. La reacción enfriada se concentró hasta sequedad, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (heptano a 50 % EtOAc) para dar N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina (390 mg, 95,4 % de rendimiento). LCMS m/z = 381,1 $[M+H]^+$

Preparación 119

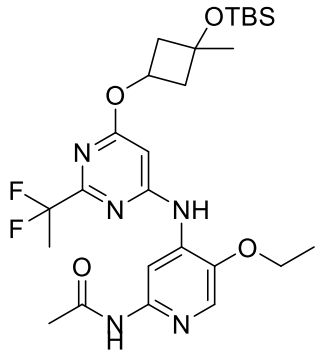
N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina



A un vial se añadió N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina (Preparación 118, 150 mg, 0,395 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (100 mg, 0,481 mmol), K_2CO_3 (150 mg, 1,09 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0,0205 mmol) en dioxano (3 mL) y agua (1 mL), el vial se selló y la reacción se agitó a 80 °C durante 20 h. La reacción se retiró del fuego, se enfrió a ta, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad, luego se purificaron por cromatografía en gel de sílice (100 % de heptano a 100 % de EtOAc) para dar un sólido blanco, N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina (30 mg, 19,9 % de rendimiento). LCMS m/z = 381,3 $[M+H]^+$. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ: 11,60 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,01-7,89 (m, 1H), 7,09-6,94 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,07 (s, 2H).

Preparación 120

N-(4-((6-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilciclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

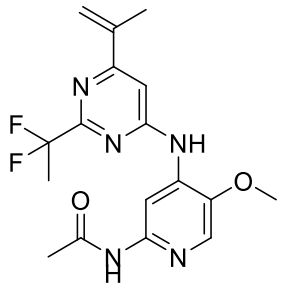


A una disolución de 4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilciclobutoxi)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 116, 100 mg, 0,512 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 62, 221 mg, 0,563 mmol), Brettphos Pd G3 (46,4 mg, 0,0512 mmol) y Cs_2CO_3 (334 mg, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2 y después se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 1/0 a 10/1) para dar N-(4-((6-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilciclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (225 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 552,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,73 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,43

(s, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,17 (q, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (t, *J*=18,4 Hz, 3H), 1,49 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Preparación 121

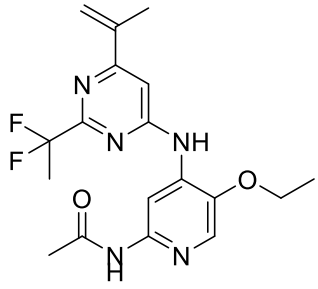
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida



A una mezcla de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidina (preparación 95, 180 mg, 0,823 mmol), clorhidrato de N-(4-amino-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (preparación 61, 179 mg, 0,988 mmol) y Cs_2CO_3 (536 mg, 1,65 mmol) en DMF (4 mL) se añadió BrettPhos Pd G3 (74,6 mg, 0,823 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Método C, Gradiente: 42 a 72 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1- en-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (60 mg, 20,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 364,2 $[M+H]^+$.

Preparación 122

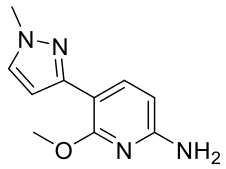
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 60 mg, 17,4 % de rendimiento, a partir de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidina (Preparación 95) y N-(4 clorhidrato de -amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 62), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 121, excepto que se usó HPLC (Método B, Gradiente de 37 a 66 %). LCMS m/z = 378,3 $[M+H]^+$

Preparación 123

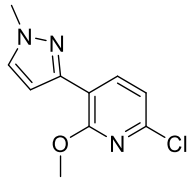
6-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina



A una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-piridin-2-amina (55 mg, 0,271 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (15,28 mg, 0,0209 mmol), K_2CO_3 (122,22 mg, 0,884 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)pirazol (76,39 mg, 0,367 mmol) dioxano (2 mL) y agua (1 mL) y la reacción se agitó a ta durante 10 minutos mientras se desgasificaba burbujeando N_2. El vial se selló y se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc) para dar un aceite espeso transparente e incoloro, 6-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina (45 mg, 81,3 % de rendimiento). LCMS m/z = 205,2 $[M+H]^+$.

Preparación 124

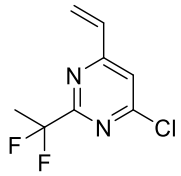
6-cloro-2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridina



Una mezcla de 3-bromo-6-cloro-2-metoxi-piridina (100 mg, 0,45 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (25 mg, 34,2 umol), K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)pirazol (125 mg, 0,601 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos mientras se desgasificaba burbujeando N_2. El vial se selló y se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc) para dar 6-cloro-2-metoxi-3-(1-metilpirazol-3-il)piridina (73 mg, 72,6 % de rendimiento) como un aceite espeso. LCMS m/z = 404,2 $[M+ H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,25 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Preparación 125

4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-vinilpirimidina

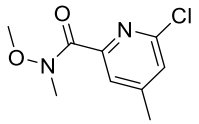


Una suspensión de viniltrifluoroborato de potasio (1,38 g, 10,33 mmol) y 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 2 g, 9,39 mmol) en MeCN (40 mL) y agua (10 mL) se roció con N_2 durante 10 min. Se añadieron K_2CO_3 (2,60 g, 18,8 mmol) y Pd(PPh_3)$_4$ (185 mg, 0,160 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM

(2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtOAc en heptanos) para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-vinilpirimidina (778 mg, 40 % de rendimiento) como un líquido incoloro. LCMS m/z = 205,0 $[M+H]^+$.

Preparación 126

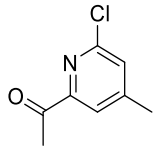
6-cloro-N-metoxi-N,4-dimetilpicolinamida



A una disolución de 6-cloro-4-ácido metilpicolínico (1,0 g, 5,83 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DMF (42,6 mg, 0,583 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (791,5 mg, 6,24 mmol). Después de 1,2 h, se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (886,8 mg, 9,09 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió piridina (2,1 g, 26,81 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 3/1 a 0/1) sobre gel de sílice para dar 6-cloro-N-metoxi-N,4-dimetilpicolinamida (600 mg, 48,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 215,1 $[M+H]^+$

Preparación 127

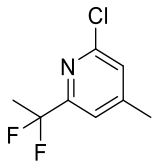
1-(6-cloro-4-metilpiridin-2-il)etano-1-ona



Bajo N_2, a una disolución de 6-cloro-N-metoxi-N,4-dimetilpicolinamida (Preparación 126, 600 mg, 2,80 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió MeMgBr (3 M, 3,7 mL, 11,1 mmol) lentamente a -60 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h bajo N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (80,0 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc= 10/1 a 3/1) para dar 1-(6-cloro-4-metilpiridin-2-il)etano-1-ona (460 mg, 97,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 170,1 $[M+H]^+$

Preparación 128

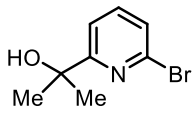
2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridina



A una disolución de 1-(6-cloro-4-metilpiridin-2-il)etano-1-ona (Preparación 127, 460,0 mg, 2,71 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DAST (5,0 mL, 37,84 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 12 h. La reacción se concentró y se diluyó con H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 2) y se lavó con salmuera (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 15/1 a 5/1) sobre gel de sílice para dar 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridina (379,0 mg, 72,9 % de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS m/z = 191,9 $[M+H]^+$

Preparación 129

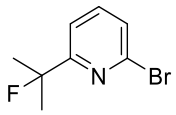
2-(6-bromopiridin-2-il)propan-2-ol



A una disolución de 1-(6-bromopiridin-2-il)etano-1-ona (1 g, 5,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió MeMgBr (3 M, 2,50 mL, 7,5 mmol) lentamente a 0° C y la reacción se agitó durante 12 h a ta bajo N_2. La reacción se concentró, se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar 2-(6-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (910 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57-7,53 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 4,06 (br s, 1H), 1,54 (s, 6H).

Preparación 130

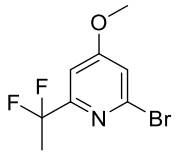
2-bromo-6-(2-fluoropropan-2-il)piridina



A una disolución de 2-(6-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (Preparación 129, 200 mg, 0,926 mmol) en DCM (3,0 mL) se añadió DAST (298,4 mg, 1,85 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con Na_2CO_3 ac. (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar 2-bromo-6-(2-fluoropropan-2-il)piridina (190 mg, 94,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,58-7,49 (m, 2H), 7,38 (d, J=7,6 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

Preparación 131

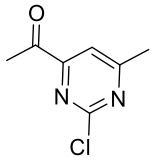
2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)-4-metoxipiridina



Se obtuvo 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)-4-metoxipiridina como un aceite amarillo, 420 mg, crudo, a partir de 1-(6-bromo-4-metoxipiridin-2-il)etano-1-ona, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 130. LCMS m/z = 252,0 $[M+H]^+$

Preparación 132

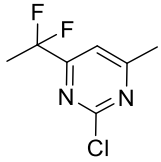
1-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)etano-1-ona



A una disolución de 2-cloro-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo (985 mg, 5,28 mmol) en THF (10 mL) se añadió MeMgBr (3 M, 1,76 mL) a 0 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, luego se hidrolizó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 5/1) para dar 1-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)etano-1-ona (147 mg, 16,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,69 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Preparación 133

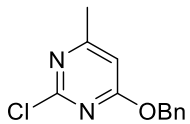
2-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina



Se obtuvo 2-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina como un aceite amarillo, 114 mg, 84,1 % de rendimiento, a partir de 1-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)etano-1-ona (Preparación 132) y DAST siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 128. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,42 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,98 (t, *J*=19,0 Hz, 3H).

Preparación 134

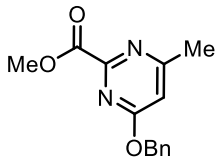
4-(benciloxi)-2-cloro-6-metilpirimidina



Bajo N_2, a una disolución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (10 g, 61,35 mmol) en THF (60 mL) y DMF (20 mL) se añadió t-BuOK (1 M, 61,35 mL) y alcohol bencílico (13,27 g, 122,7 mmol) gota a gota a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 9/1) para dar 4-(benciloxi)-2-cloro-6-metilpirimidina (4,9 g, 34,0 % de rendimiento) como un aceite incoloro. 1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) ppm: 7,34-7,45 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Preparación 135

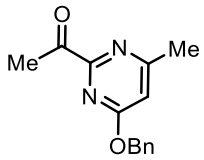
4-(Benciloxi)-6-metilpirimidina-2-carboxilato de metilo



A una disolución de 4-(benciloxi)-2-cloro-6-metilpirimidina (Preparación 134, 4,5 g, 19,17 mmol) y TEA (9,7 g, 95,87 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,40 g, 1,92 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h en CO (50 psi). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 9/1 a 5/1) para dar 4-(benciloxi)-6-metilpirimidin-2-carboxilato de metilo (2,8 g, 56 %) como un aceite verde. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 7,28-7,53 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Preparación 136

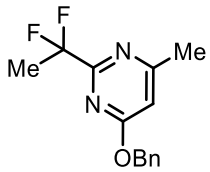
1-(4-(benciloxi)-6-metilpirimidin-2-il)etano-1-ona



Se obtuvo 1-(4-(benciloxi)-6-metilpirimidin-2-il)etano-1-ona como un aceite amarillo, 312 mg, 13 %, a partir de 4-(benciloxi)-6-metilpirimidin-2-carboxilato de metilo (Preparación 135), y CH_3MgBr, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 129. LCMS m/z = 243,0 $[M+H]^+$.

Preparación 137

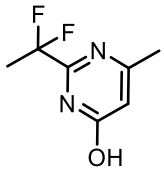
4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina



Se obtuvo 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina como un aceite amarillo, 208 mg, 61 % a partir de 1-(4-(benciloxi)-6-metilpirimidin-2-il)etano-1-ona (Preparación 136), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 128. LCMS m/z = 265,1 $[M+H]^+$.

Preparación 138

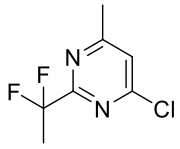
2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-ol



Una mezcla de 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 137, 208 mg, 0,8 mmol) y TFA (1 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 19/1) para dar 2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-ol (124 mg, 90 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ: 6,37 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,98 (t, 3H).

Preparación 139

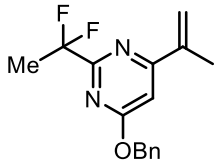
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina



Una mezcla de 2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-ol (Preparación 138, 124 mg, 0,7 mmol) y $POCl_3$(1 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua helada (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al *vacío* para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (86 mg, 63 %) como un aceite marrón. LCMS m/z = 193,1 [M+H]+.

Preparación 140

4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidina



Paso 1: a una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 5,0 g, 23,47

mmol) en THF (40 mL) se añadió NaH (1,9 g, 46,95 mmol, 60 % de pureza) y BnOH (2,7 g, 24,55 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar 4-(benciloxi)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina en crudo.

Paso 2: A 4-(benciloxi)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (6,7 g, 23,5 mmol) se añadió THF y agua (10 mL), después 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (7,9 g, 46,9 mmol), K_2CO_3 (10,0 g, 72,4 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,7 g, 2,35 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el crudo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 10 /1) para dar 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidina (6,0 g, rendimiento: 88 %, dos pasos) como un blanco sólido. ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,52-7,49 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,52-5,51 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,47-5,41 (s, 1H), 2,11-1,99 (m, 3H), 1,73-1,72 (m, 3H).

Preparación 141

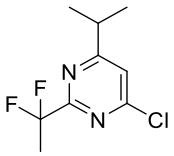
2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-ol



A una disolución de 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidina (Preparación 140, 6,0 g, 20,67 mmol) en EtOH (60 mL) se añadió Pd/C (4,4 g, 4,13 mmol, 10 % de pureza) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C bajo H_2 a 15 Psi durante 4 h. La mezcla se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 1/1) para dar 2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-ol (3,0 g, 72,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,71 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 3H), 1,17 (d, *J*=6,8 Hz, 6H).

Preparación 142

4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidina

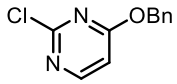


A una disolución de 2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-ol (Preparación 141, 3,0 g, 15,0 mmol) se añadió $POCl_3$ (8,3 g, 54,2 mmol) y la reacción se agitó a 100°. C durante 1 h. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (100 mL) y se añadió lentamente $NaHCO_3$ ac. (200 mL). La mezcla

se agitó a 25 °C durante 1 h, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidina (3,1 g, 93,7 % rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,20 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,27-1,25 (m, 6H).

Preparación 143

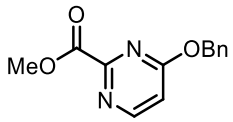
4-(benciloxi)-2-cloropirimidina



Se obtuvo 4-(benciloxi)-2-cloropirimidina como un sólido blanco, 4,8 g, 64,8 %, a partir de 2,4-dicloropirimidina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 134. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,31 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 5H), 6,70 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H).

Preparación 144

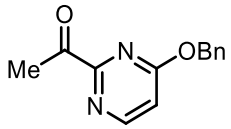
4-(benciloxi)pirimidin-2-carboxilato de metilo



A una disolución de 4-(benciloxi)-2-cloropirimidina (Preparación 143, 9,5 g, 21,53 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (315,0 mg, 0,43 mmol) y TEA (4,4 g, 43,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h bajo CO (50 psi). La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía (PE/EtOAc = 3/1) sobre gel de sílice para dar 4-(benciloxi)pirimidin-2-carboxilato de metilo (3,6 g, 68,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,59 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H), 6,91 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,05 (s, 3H).

Preparación 145

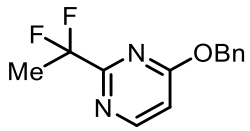
1-(4-(benciloxi)pirimidin-2-il)etano-1-ona



Se obtuvo 1-(4-(Benciloxi)pirimidin-2-il)etan-1-ona como un aceite incoloro, 288 mg, 21 %, a partir de 4-(benciloxi)pirimidin-2-carboxilato de metilo (Preparación 144), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 129. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,61 (d, 1H), 7,49-7,35 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,75 (s, 3H).

Preparación 146

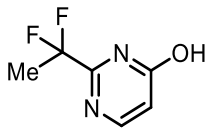
4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina



Se obtuvo 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina como un aceite amarillo, 537 mg, 76 %, a partir de 1-(4-(benciloxi)pirimidin-2-il)etan-1-ona (Preparación 145) siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 130. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,52 (d, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 6,81 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,03 (t, 3H).

Preparación 147

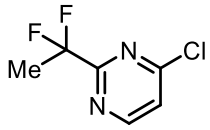
2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ol



Una solución de 4-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 146, 537,1 mg, 2,15 mmol) en TFA (4,47 g, 39,2 mmol) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se purificó mediante prep-HPLC-D (0-20 % MeCN) para dar 2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ol como un sólido blanco (230 mg, 67 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 2,03 (t, 3H).

Preparación 148

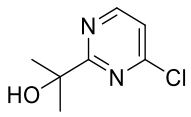
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina



Una solución de 2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ol (Preparación 147, 100 mg, 0,625 mmol) en $POCl_3$ (2 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. L a mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina como un aceite amarillo (85 mg, 76 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,74 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 2,07 (t, 3H).

Preparación 149

2-(4-cloropirimidin-2-il)propan-2-ol

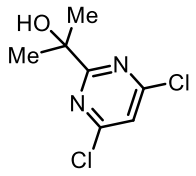


A una disolución de 4-cloro-2-yodopirimidina (4,2 g, 17,64 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió lentamente n-BuLi (2,5 M, 10,6 mL) a -70 °C durante 30 min en N_2. Acetona (1,2 g, 21,16 mmol) se añadió lentamente a -70 °C y luego la reacción se agitó durante 3 h en N_2. La mezcla se vertió en NH_4Cl *ac.* (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

(PE/EtOAc = 20/1 a 3/1) sobre gel de sílice para dar 2-(4-cloropirimidin-2-il)propan-2-ol (1,5 g, 49,3 % de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS m/z = 173,1 $[M+H]^+$

Preparación 150

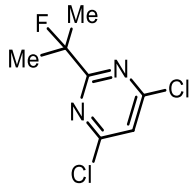
2-(4,6-dicloropirimidin-2-il)propan-2-ol



Se obtuvo 2-(4,6-Dicloropirimidin-2-il)propan-2-ol como un aceite amarillo, 500 mg, 66 % a partir de 4,6-dicloro-2-yodopirimidina, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 149. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,30 (s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 1,59 (s, 6H).

Preparación 151

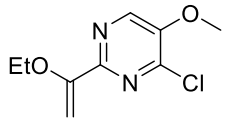
4,6-dicloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina



Se obtuvo 4,6-dicloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina como un aceite amarillo, 350 mg, 69 % a partir de 2-(4,6-dicloropirimidin-2-il)propan-2-ol (Preparación 150) y DAST siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 130. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 7,34 (s, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).

Preparación 152

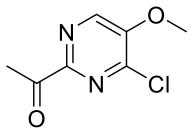
4-cloro-2-(1-etoxivinil)-5-metoxipirimidina



A una disolución en agitación de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (28,2 g, 157,7 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (66,5 g, 184,1 mmol) en DMF (980 ml, desgasificado con N_2 durante 10 min) se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3,3 g, 4,7 mmol) y TEA (19,3 g, 190,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de sílice. El filtrado se lavó con solución saturada de KF (300 mL), H_2O (300 mL) y salmuera (300 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 4-cloro-2-(1-etoxivinil)-5-metoxipirimidina (28 g, 83,7 % de rendimiento). LCMS m/z = 214,9 [M+H]+

Preparación 153

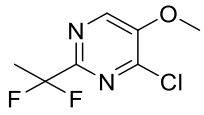
1-(4-cloro-5-metoxipirimidin-2-il)etano-1-ona



A una disolución de 4-cloro-2-(1-etoxivinil)-5-metoxipirimidina (Preparación 152, 28 g, 130,5 mmol) en dioxano (450 mL) enfriada a 0 °C, se añadió HCl (2,0 M, 65,22 mL) y la solución se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía de sílice (EtOAc: PE de 0 a 15 %) para dar 1-(4-cloro-5-metoxipirimidin-2-il)etano-1-ona (23 g, 94,5 % de rendimiento) como un amarillo sólido. LCMS m/z = 186,9 [M+H]+

Preparación 154

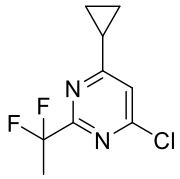
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidina



A una disolución de 1-(4-cloro-5-metoxipirimidin-2-il)etano-1-ona (Preparación 153, 23,0 g, 123,3 mmol) en DCM (200 mL) enfriada a 0 °C, se añadió DAST (49,7 g, 308,2 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a 45 °C. Se añadió gota a gota Se añadió $NaHCO_3$ saturado ac. (200 mL) para inactivar la reacción y se extrajo con DCM (200 mL), se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0~7 % = EtOAc:PE) para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidina (19 g, 73,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 209,0 [M+H]+

Preparación 155

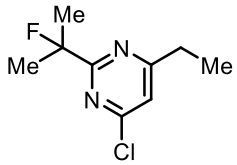
4-cloro-6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina



Se obtuvo 4-cloro-6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina como un aceite incoloro, 310 mg, crudo, a partir de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91) y ácido ciclopropilborónico siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 94. LCMS m/z = 219,1 $[M+H]^+$.

Preparación 156

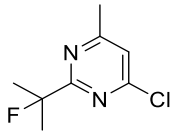
4-cloro-6-etil-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina



Se obtuvo 4-cloro-6-etil-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina como un aceite incoloro, 300 mg, crudo, a partir de 4,6-dicloro-2-(2-fluoropropan-2-il) pirimidina (Preparación 151) y ácido etilborónico, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 94. LCMS m/z = 203,0 $[M+H]^+$.

Preparación 157

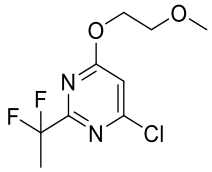
4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina



Se obtuvo 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina como un aceite amarillo, 720 mg, 79,8 % a partir de 4,6-dicloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina (Preparación 151) y ácido metilborónico, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 94. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,13 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).

Preparación 158

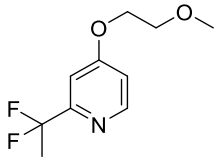
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidina



A una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (preparación 91, 200 mg, 0,939 mmol) y Cs_2CO_3 (917,8 mg, 2,82 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 2-metoxietan-1-ol (78,59 mg, 1,03 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua y se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidina (180 mg, 75,9 % rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 253 $[M+H]^+$

Preparación 159

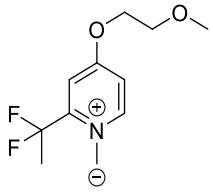
2-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridina



A una disolución de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)piridina (144,6 mg, 1,90 mmol) en DMF (1 mL) se añadió NaH (101,4 mg, 2,53 mmol, 60 % de pureza) a 20° C. Se añadió 2-metoxietanol (250 mg, 1,27 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo H_2O **(**20 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 5/1) para dar 2-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridina (210 mg, 68,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 218,2 $[M+H]^+$

Preparación 160

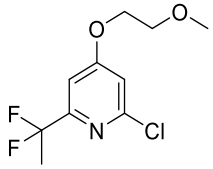
(2-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridin-1-io-1-il)metanuro



A una disolución de 2-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridina (Preparación 159, 210 mg, 0,87 mmol) en DCM (4 mL) se añadió *m*-CPBA (265 mg, 1,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h en N_2. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. **(**20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 10/1) para dar (2-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridin-1-io-1-ilo)metanuro (160 mg, 71,0 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 234,2 $[M+H]^+$

Preparación 161

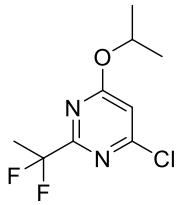
2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridina



Una solución de (2-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridin-1-io-1-il)metanida (Preparación 160, 160 mg, 0,618 mmol) en $POCl_3$ (2 mL) se agitó a 95 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de PE/EtOAc = 100/1 a 25/2) para dar 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridina (110 mg, 63,7% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 252,1 $[M+H]^+$

Preparación 162

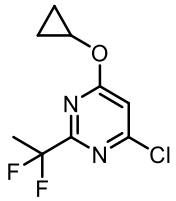
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropoxipirimidina



A una disolución de propan-2-ol (282 mg, 4,69 mmol) en THF (5,0 mL) se añadió NaH (103 mg, 2,58 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min antes de la adición de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 500 mg, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 15/1 a 5/1) para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropoxipirimidina (150 mg, 27,0 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS m/z = 237,1 $[M+H]^+$.

Preparación 163

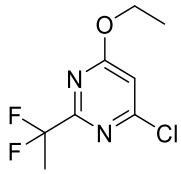
4-cloro-6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina



Una mezcla de ciclopropanol (300 mg, 5,17 mmol) en THF (10 mL) se enfrió en un baño de hielo seco/IPA, luego se añadió NaH (240 mg, 6,00 mmol, 60 % de pureza) y se agitó durante 5 min, luego se dejó calentar a ta y agitar durante 30 min. La suspensión se enfrió en un baño de hielo seco/IPA, luego se añadió 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 1,1 g, 5,16 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (10 mL), luego se diluyó con hexano (5 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc:heptano (15 mL 1:1) y las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, heptano a EtOAc al 15 % en heptano) para dar cloro-6-(ciclopropoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina como un aceite incoloro transparente, 4-(785 mg, 49,2 % de rendimiento). LCMS m/z = 235,1 $[M+ H]^+$.

Preparación 164

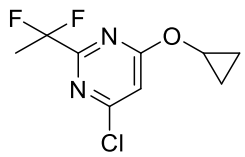
4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etoxipirimidina



A una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 200 mg, 0,939 mmol) en DMF (4,0 mL) se añadió EtONa (95,9 mg, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, luego se concentró, se trató con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 10/1) para dar 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etoxipirimidina (200 mg, 95,7 % de rendimiento) como un Blanco sólido. LCMS m/z = 223,0 $[M+H]^+$.

Preparación 165

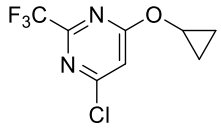
4-cloro-6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina



A una disolución de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 20 g, 564 mmol) y ciclopropanol (45,8 g, 789 mmol) en THF (12 mL) se añadió t-BuONa (70,4 g, 732 mmol), disuelto en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. El producto resultante se recogió en THF y se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 10/1) para dar 4-cloro-6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina como un aceite incoloro. LCMS m/z = 234,9 $[M+H]^+$.

Preparación 166

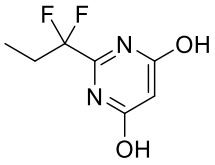
4-cloro-6-ciclopropoxi-2-(trifluorometil)pirimidina



Se obtuvo 4-cloro-6-ciclopropoxi-2-(trifluorometil)pirimidina como líquido incoloro, a partir de 4,6-dicloro-2-(trifluorometil)pirimidina y ciclopropanol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 165. LCMS m/z = 238,8 $[M+H]^+$

Preparación 167

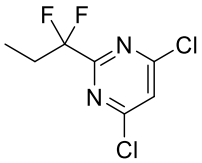
2-(1,1-difluoropropil)pirimidina-4,6-diol



A una disolución de malonamida (0,210 g, 2,06 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió t-BuONa (692 mg, 7,20 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió 2,2-difluorobutanoato de etilo (642 mg, 4,22 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 d. La mezcla se enfrió a ta y se añadió con cuidado HCl 4M (2,57 mL, 10,3 mmol, 4 M en dioxano). El precipitado formado se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se particionó entre EtOAc y agua (mínimo) y se separó. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % 3:1 de EtOAc/EtOH en heptanos) para dar 2-(1,1-difluoropropil)pirimidin-4,6-diol (0,104 g, 27 % de rendimiento) como un blanco sólido. LCMS m/z = 191,0 $[M+H]^+$.

Preparación 168

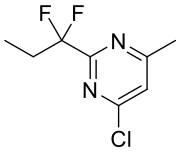
4,6-dicloro-2-(1,1-difluoropropil)pirimidina



Se obtuvo 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoropropil)pirimidina como un aceite incoloro, 64 mg, 52 %, a partir de 2-(1,1-difluoropropil)pirimidina-4,6-diol (Preparación 167) y $POCl_3$, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 91. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 (s, 1 H), 2,27 - 2,45 (m, 2 H), 1,08 (t, J=7,51 Hz, 3 H).

Preparación 169

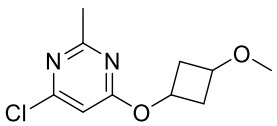
4-cloro-2-(1,1-difluoropropil)-6-metilpirimidina



Se obtuvo 4-cloro-2-(1,1-difluoropropil)-6-metilpirimidina como un aceite incoloro a partir de 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoropropil)pirimidina (Preparación 168) y ácido metilborónico, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 94. LCMS m/z = 207,0 $[M+H]^+$.

Preparación 170

4-cloro-6-(3-metoxiciclobutoxi)-2-metilpirimidina

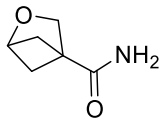


Se añadió gota a gota KOtBu (1,00 mL, 1,00 mmol, 1 M en THF) a una disolución de 4,6-dicloro-2-

metilpirimidina (163 mg, 1,0 mmol) en THF (4 mL). Se añadió gota a gota una disolución de 3-metoxiciclobutan-1-ol (102 mg, 1,0 mmol) en THF (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptanos) para dar 4-cloro-6-(3-metoxiciclobutoxi)-2-metilpirimidina (14 mg, 6 % de rendimiento). LCMS m/z = 229,0 $[M+H]^+$.

Preparación 171

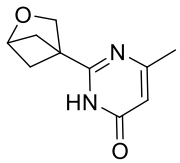
2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxamida



A una disolución de ácido 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico (2 g, 15,61 mmol) en DCM (30 mL) bajo N_2 se añadió DMF (120 uL), seguido de cloruro de oxalilo (2 M, 9,4 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM (20 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente amoníaco (7 M en MeOH, 33,45 mL) . La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. El sólido formado (inorgánicos) se filtró, se enjuagó con DCM y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con MeCN, el sólido formado se recogió por filtración, se enjuagó con MeCN y se secó para dar 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxamida como un sólido blanco (1,86 g, 93 % de rendimiento). ^{1}H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 4,50 (t, 1H, *J*=1,1 Hz), 3,81 (s, 2H), 2,12 (td, 2H, *J*=1,3, 4,9 Hz), 1,7-1,9 (m, 2H).

Preparación 172

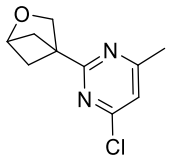
2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



Una mezcla de NaOMe (3,92 ml, 19,11 mmol) (25 % en peso en MeOH) en n-BuOH (4 mL) se calentó a 105 °C en un matraz (se pinchó con una aguja abierta al aire) mientras se eliminaba el disolvente. A esto se añadió lentamente una disolución de (E)-3-aminobut-2-enoato de metilo (550 mg, 4,78 mmol) y 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxamida (Preparación 171, 1,53 g, 12,02 mmol) en MeOH (18 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se neutralizó con HCl conc., el sólido resultante se filtró y se enjuagó con un pequeño volumen de MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con MeCN. El sólido formado se recogió por filtración y se secó para dar 4-metil-2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-1H-pirimidin-6-ona (565 mg, 61 % de rendimiento). LCMS m/z = 193 $[M+H]^+$

Preparación 173

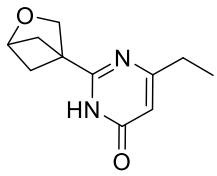
2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-4-cloro-6-metilpirimidina



Una mezcla de 4-metil-2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-1H-pirimidin-6-ona (Preparación 172, 560 mg, 2,91 mmol), DMF (112 µL) y $POCl_3$ (1,79 g, 11,65 mmol) en DCM (7 mL) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y hielo y la mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$(ac). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se secó y concentró para dar 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-4-cloro-6-metilpirimidina (715 mg, crudo) como un aceite amarillento. LCMS m/z = 211 $[M+H]^+$

Preparación 174

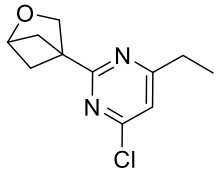
2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-etilpirimidin-4(3H)-ona



Se obtuvo 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-etilpirimidin-4(3H)-ona como un sólido blanco, a partir de (E)-3-aminopent-2-enoato de metilo (400 mg, 3,10 mmol) y 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxamida (Preparación 171), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 172. LCMS m/z = 207 $[M+H]^+$

Preparación 175

2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-4-cloro-6-etilpirimidina

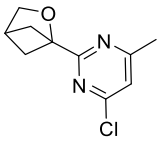
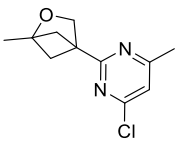
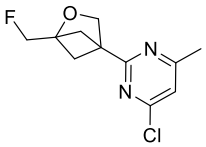
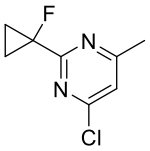
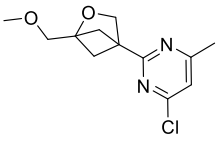


Se obtuvo 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-4-cloro-6-etilpirimidina como un aceite amarillo, 253 mg, 43 %, a partir de 2-(2-oxabiciclo[2.1.1] hexan-4-il)-6-etilpirimidin-4(3H)-ona (Preparación 174), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 173. LCMS m/z = 225 $[M+H]^+$

Preparaciones 176 a 180

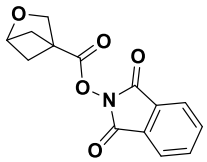
Los siguientes compuestos se prepararon a partir del ácido carboxílico apropiado, siguiendo una síntesis de 3 pasos similar a la descrita para la síntesis de la Preparación 173.

Preparación	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos

No.	
176	2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-4-cloro-6-metilpirimidina  SM: 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-1-ácido carboxílico LCMS m/z = 211 $[M+H]^+$
177	4-cloro-6-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)pirimidina  SM: 1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-ácido carboxílico LCMS m/z = 225 $[M+H]^+$
178	4-cloro-2-(1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidina  SM: 1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-ácido carboxílico. LCMS m/z = 243 $[M+H]^+$
179	4-cloro-2-(1-fluorociclopropil)-6-metilpirimidina  SM: 1-fluorociclopropano-1-ácido carboxílico. LCMS m/z = 187 $[M+H]^+$
180	4-cloro-2-(1-(metoximetil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidina  SM: 1-(metoximetil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-ácido carboxílico. LCMS m/z =255 $[M+H]^+$

Preparación 181

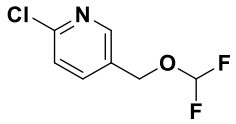
1,3-dioxoisoindolin-2-il 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxilato



A una mezcla de ácido 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico (1 g, 7,80 mmol), DMAP (19 mg, 0,156 mmol) y 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (1,27 g, 7,80 mmol) en DCM (50 mL) se añadió una disolución de DCC (1,93 g, 9,37 mmol) en DCM (25 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se enjuagó con éter y luego el filtrado se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxilato de 1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (2,13 g, crudo) como un polvo blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,9-8,0 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H).

Preparación 182

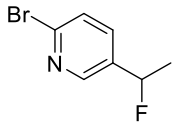
2-cloro-5-((difluorometoxi)metil)piridina



Se calentó a 65 °C una mezcla de (6-cloro-3-piridil)metanol (1 g, 6,97 mmol), CuI (265,3 mg, 1,39 mmol) y tamices moleculares (0,5 g) en MeCN (8 mL) en un tubo sellado. A esto se añadió gota a gota una disolución de ácido 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acético (1,86 g, 10,45 mmol) en MeCN (2 mL) y la reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$, la capa orgánica se secó y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc/heptano) para dar 2-cloro-5-((difluorometoxi)metil)piridina (405 mg, 18 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 194 $[M+H]^+$

Preparación 183

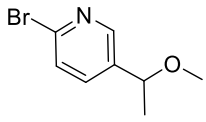
2-bromo-5-(1-fluoroetil)piridina



Una mezcla de 1-(6-bromo-3-piridil)etanol (500 mg, 2,47 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota DAST (1,60 g, 9,90 mmol, 1,31 mL) , la solución se agitó durante 1 ha -78 °C y luego se calentó lentamente hasta ta durante la noche. La reacción se inactivó con agua, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se lavó con $NaHCO_3$ y la capa orgánica se secó y concentró. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/heptano) para dar 2-bromo-5-(1-fluoroetil)piridina (228 mg, 45 % de rendimiento). LCMS m/z =204, 206 $[M+H]^+$

Preparación 184

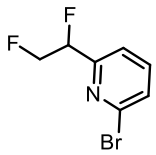
2-bromo-5-(1-metoxietil)piridina



A una mezcla de NaH (89 mg, 3,7 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C se añadió gota a gota una disolución de 1-(6-bromo-3-piridil)etanol (500 mg, 2,47 mmol) en THF (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La disolución se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota yodometano (154 µL, 2,47 mmol) y luego la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, la capa orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/heptano) para dar 2-bromo-5-(1-metoxietil)piridina (443 mg, 82 % de rendimiento). LCMS m/z = 216, 218 [M+H]+

Preparación 185

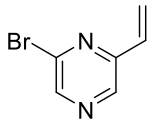
2-bromo-6-(1,2-difluoroetil)piridina



A una disolución de 1-(6-bromopiridin-2-il)etano-1,2-diol (476,0 mg, 2,64 mmol) en DCM (6 mL) se añadió DAST (1,5 mL, 11,35 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para dar 2-bromo-6-(1,2-difluoroetil)piridina (440,0 mg, 75,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57-7,61 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 5,71-5,77 (m, 1H), 4,64-4,95 (m, 2H)

Preparación 186

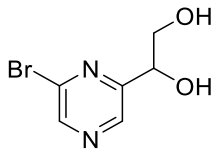
2-bromo-6-vinilpirazina



A una disolución de 2,6-dibromopirazina (3,8 g, 16,0 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (2,5 g, 16,0 mmol) y K_2CO_3 (4,5 g, 31,9 mmol) en dioxano (30,0 mL) y H_2O (3,0 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,17 g, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h en N_2, luego se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 10/1) para dar 2-bromo-6-vinilpirazina (2,0 g, 47,4 % de rendimiento) como un aceite. LCMS m/z = 187,0 $[M+H]^+$.

Preparación 187

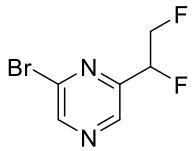
1-(6-bromopirazin-2-il)etano-1,2-diol



A una disolución de 2-bromo-6-vinilpirazina (Preparación 186, 1,5 g, 5,68 mmol) en acetona (12 mL) y H_2O (4 mL) se añadió OsO_4 (250 mg, 0,984 mmol). Se añadió NMO (997 mg, 8,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución de Na_2SO_3 sat. (100 mL) y se filtró a través de Celite®, luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 1/1) para dar 1-(6-bromopirazin-2-il)etano-1,2-diol (220 mg, 17,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 221,1 $[M+H]^+$.

Preparación 188

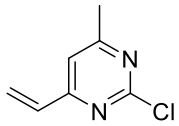
2-bromo-6-(1,2-difluoroetil)pirazina



Se obtuvo 2-bromo-6-(1,2-difluoroetil)pirazina como un aceite blanco, 150 mg, 67 % a partir de 1-(6-bromopirazin-2-il)etano-1,2-diol (Preparación 187) y DAST siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 185. LCMS m/z = 223,0 $[M+H]^+$.

Preparación 189

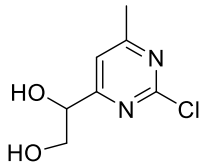
2-cloro-4-metil-6-vinilpirimidina



A una disolución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (2,0 g, 12,3 mmol) en dioxano (20 mL) y H_2O (2 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (2,3 g, 14,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (898 mg, 1,23 mmol) y K_3PO_4 (5,2 g, 24,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h en N_2, luego se concentró y se purificó mediante prep-HPLC (Método N, Gradiente 10-40 %) para dar 2-cloro-4-metil-6-vinilpirimidina (1,5 g, 79,1 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z = 155,1 $[M+H]^+$.

Preparación 190

1-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)etano-1,2-diol

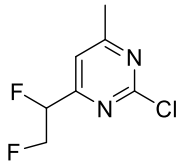


Se obtuvo 1-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)etano-1,2-diol como un sólido blanco, 200 mg, crudo, a partir de 1-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il) etano-1-ona (Preparación 189) y OsO_4 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 187. ^1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,32 (s, 1H), 3,96-

4,00 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,68-3,70 (m, 1H), 2,54 (s, 3H).

Preparación 191

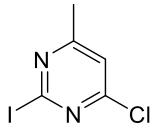
2-cloro-4-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidina



Se obtuvo 2-cloro-4-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidina como un aceite amarillo, 150 mg, 67,0 % de rendimiento, a partir de 1-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)etano-1,2-diol (Preparación 190) y DAST siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 185. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,40 (s, 1H), 5,64-5,70 (m, 1H), 4,81-5,00 (m, 2H), 2,61 (s, 3H).

Preparación 192

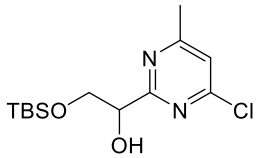
4-cloro-2-yodo-6-metilpirimidina



Se añadió t-BuONO (7,2 g, 69,6 mmol) a una disolución de 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (5,0 g, 34,8 mmol) y CH_2I_2 (10,3 g, 38,3 mmol) en MeCN (50,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3,5 h, luego se concentró a presión reducida, se trató con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 35 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc 15/1 a 1/1) para dar 4-cloro-2-yodo-6-metilpirimidina (4,2 g, 47,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 254,9 $[M+H]^+$.

Preparación 193

2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)etano-1-ol

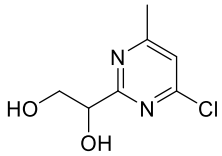


Una solución de 4-cloro-2-yodo-6-metilpirimidina (Preparación 192, 2,0 g, 7,86 mmol) en tolueno (30 mL) se enfrió a -70 °C en N_2. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 3,8 mL) durante 30 min. Después de agitar a -70 °C durante 20 min, se añadió lentamente 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (1,6 g, 9,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con MeOH (25 mL) y AcOH (1,6 mL), se concentró y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 3/1) para dar 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il) etano-1-ol (890 mg, 37,4 % de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS m/z = 303,2 $[M+H]^+$.

Preparación 194

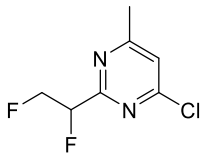
1-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)etano-1,2-diol



A una disolución de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)etano-1-ol (Preparación 193, 880 mg, 2,91 mmol) en THF (5,0 mL) se añadió TBAF (1 M, 8,8 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 30 mL) y salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc 10/1 a 1/1) para dar 1-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)etano-1,2-diol (210 mg, 38,3 % de rendimiento) como aceite amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,15 (s, 1H), 4,80-4,86 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

Preparación 195

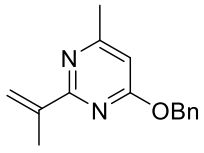
4-cloro-2-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidina



Se obtuvo 4-cloro-2-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidina como un aceite amarillo, 150 mg, 67,0 % de rendimiento, a partir de 1-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)etano-1,2-diol (Preparación 194) y DAST siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 185. LCMS m/z = 193,1 $[M+H]^+$.

Preparación 196

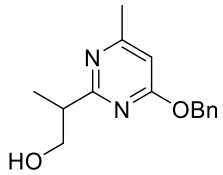
4-(benciloxi)-6-metil-2-(prop-1-en-2-il)pirimidina



Se obtuvo 4-(benciloxi)-6-metil-2-(prop-1-en-2-il)pirimidina como un aceite incoloro, 7,5 g, 65,4 %, a partir de 4-(benciloxi)-2-cloro-6-metilpirimidina (Preparación 134) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 140, paso 2). ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,44-7,46 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Preparación 197

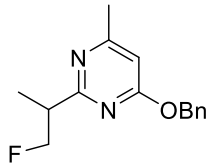
2-(4-(benciloxi)-6-metilpirimidin-2-il)propan-1-ol



A una disolución de 4-(benciloxi)-6-metil-2-(prop-1-en-2-il)pirimidina (Preparación 196, 5,0 g, 20,8 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se añadió BH_3·THF (1 M, 41,6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con agua, luego se agregaron NaOH (4 M, 20,8 mL) y H_2O_2 (9,4 g, 83,2 mmol, 30 % de pureza). La disolución se agitó a 60 °C durante 16 h, se inactivó con solución ac. de Na_2SO_3, tratado con H_2O (150 mL) y extraído con DCM (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 20/1 a 1/1) para dar 2-(4-(benciloxi)-6-metilpirimidin-2-il)propan-1-ol (2,3 g, 42,8 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,43 (m, 5H), 6,49 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,21 (brs, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

Preparación 198

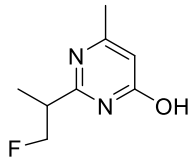
4-(benciloxi)-2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina



Se obtuvo 4-(benciloxi)-2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina como un aceite incoloro, 327 mg, 32,4 % de rendimiento, a partir de 2-(4-(benciloxi)-6-metilpirimidina-2-il)propan-1-ol (Preparación 197) y DAST siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 185. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,44 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,77-4,90 (m, 1H), 4,57-4,67 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

Preparación 199

2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-ol

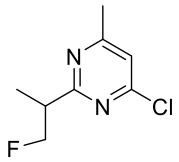


A una disolución de 4-(benciloxi)-2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina (preparación 198, 327 mg, 1,26 mmol) en THF (3,0 mL) se añadió Pd/C (134 mg, 0,126 mmol, pureza del 10 %). La mezcla de

reacción se agitó a 25 °C durante 2 h, luego se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-ol (197 mg, 92,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,87 (br s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,53-4,80 (m, 2H), 3,18-3,24 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=7,2 Hz, 3H).

Preparación 200

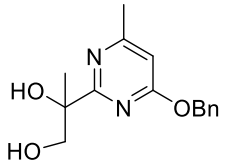
4-cloro-2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina



Una solución de 2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-ol (Preparación 199, 197 mg, 1,15 mmol) en $POCl_3$ (1,7 g, 10,73 mmol, 1 mL) se agitó a 100° C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 20/1 a 0/1) para dar 4-cloro-2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina (127 mg, 58,4 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS m/z = 189,1 $[M+H]^+$.

Preparación 201

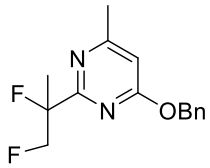
2-(4-(benciloxi)-6-metilpirimidin-2-il)propano-1,2-diol



Se obtuvo 2-(4-(benciloxi)-6-metilpirimidin-2-il)propano-1,2-diol como un aceite amarillo, 670 mg, 58,7 % de rendimiento, a partir de 4-(benciloxi)-6-metil-2-(prop-1-en-2-il)pirimidina (Preparación 196) y OsO_4 siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 187. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,32-7,43 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,38-5,44 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 3,91 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 3,73 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

Preparación 202

4-(benciloxi)-2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina

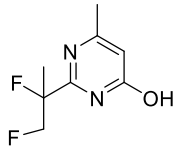


Se obtuvo 4-(benciloxi)-2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina como un aceite amarillo, 220 mg, 35,0 % de rendimiento, a partir de 2-(4-(benciloxi)-6-metilpirimidina -2-il)propano-1,2-diol (Preparación 201) y DAST siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 188. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,35-7,44 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,70-4,96 (m, 2H), 2,47 (s, 3H),

1,71-1,77 (m, 3H).

Preparación 203

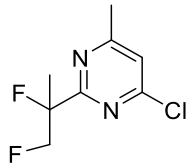
2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-ol



Se agitó una disolución de 4-(benciloxi)-2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina (Preparación 202, 200 mg, 0,719 mmol) y TFA (4,47 g, 39,2 mmol, 3 mL) a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 10/1) para dar 2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-ol (100 mg, 74,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,22 (s, 1H), 4,61-4,81 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,68-1,73 (m, 3H).

Preparación 204

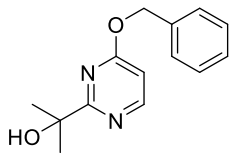
4-cloro-2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina



Una solución de 2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-ol (Preparación 203, 90 mg, 0,473 mmol) y $POCl_3$ (3,3 g, 21,5 mmol) se agitó a 100 °C durante 3 h, luego se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para dar 4-cloro-2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina (100 mg) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,23 (s, 1H), 4,73-4,97 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,75-1,80 (m, 3H).

Preparación 205

2-(4-(benciloxi)pirimidin-2-il)propan-2-ol

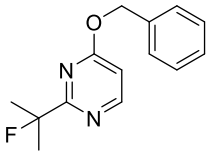


A una disolución de 4-(benciloxi)pirimidin-2-carboxilato de metilo (Preparación 144, 1,5 g, 6,14 mmol) en THF (20,0 mL) se añadió gota a gota CH_3MgBr (3 M, 2,05 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se calentó a 25 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se inactivó con NH_4Cl (20 mL sat.), se vertió en H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

(PE/EtOAc = 3/1) sobre gel de sílice para dar 2-(4-(benciloxi)pirimidin-2-il)propan-2-ol (358,2 mg, 23,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,40 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 6,65 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 1,56 (s, 6H).

Preparación 206

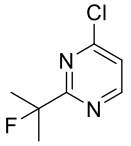
4-(benciloxi)-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina



Se obtuvo 4-(benciloxi)-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina como un aceite amarillo, 556,4 mg, 78,8 %, a partir de 2-(4-(benciloxi)pirimidin-2-il)propan-2-ol, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 130. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,46-8,48 (m, 1H), 7,33-7,46 (m, 5H), 6,67 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

Preparación 207

4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina



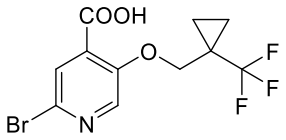
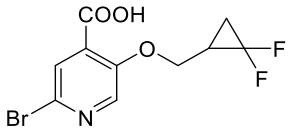
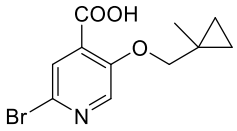
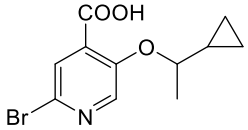
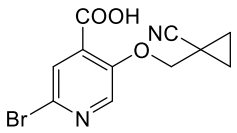
A una disolución de 4-(benciloxi)-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina (Preparación 206, 556,4 mg, 2,26 mmol) en TFA (4,47 g, 39,2 mmol) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar 2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-ol como un sólido blanco.

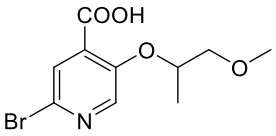
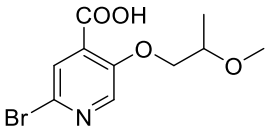
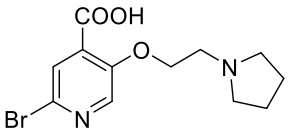
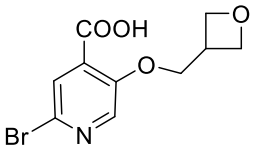
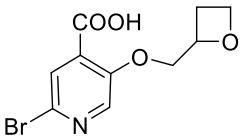
Una solución de 2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-ol (100,0 mg, 0,640 mmol) en $POCl_3$ (2,0 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina (82,0 mg, 73,34 % de rendimiento) como un aceite incoloro**,** ^{1} H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,66 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

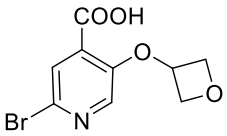
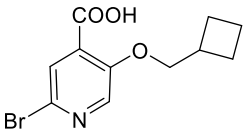
Preparaciones 208 a 219

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir del ácido 2-bromo-5-fluoroisonicotínico y el alcohol apropiado (SM), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 14.

Preparación No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
208	2-bromo-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)ácido isonicotínico

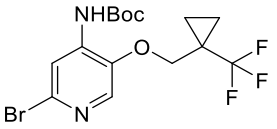
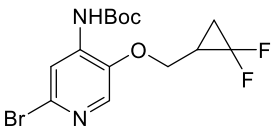
	 SM: (1-(trifluorometil)ciclopropil)metanol 646 mg, 83,6 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 342,0 $[M+H]^+$
209	2-bromo-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)ácido isonicotínico  SM: 2,2-difluorociclopropil)metanol 1,05 g, 75,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 309,8 $[M+H]^+$
210	2-bromo-5-((1-metilciclopropil)metoxi)ácido isonicotínico  SM: (1-metilciclopropil)metanol 1,05 g, 96,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,66 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,59-0,67 (m, 4H).
211	2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)ácido isonicotínico  SM: 1-ciclopropiletano-1-ol 1,25 g, 32,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 1,56 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 0,84-0,85 (m, 1H), 0,68-0,75 (m, 2H), 0,39-0,41 (m, 2H).
212	2-bromo-5-((1-cianociclopropil)metoxi)ácido isonicotínico  SM: 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carbonitrilo 800 mg, 59,2 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 298,8 $[M+H]^+$
213	2-bromo-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)ácido isonicotínico

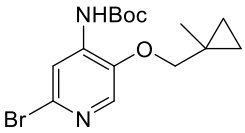
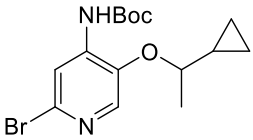
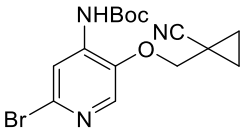
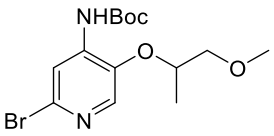
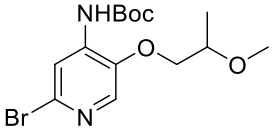
	 SM: 1-metoxipropan-2-ol 780 mg, 59,1 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 292,0 $[M+H]^+$
214	2-bromo-5-(2-metoxipropoxi)ácido isonicotínico  SM: 2-metoxipropan-1-ol 1,5 g, crudo, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 291,9 $[M+H]^+$
215	2-bromo-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)ácido isonicotínico  SM: 2-(pirrolidin-1-il)etano-1-ol 1,3 g, 45,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 315,0 $[M+H]^+$
216	2-bromo-5-(oxetan-3-ilmetoxi)ácido isonicotínico  SM: oxetan-3-ilmetanol 680 mg, 80,0 % de rendimiento, como sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,39 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,65-4,68 (m, 2H), 4,44 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,37 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,39-3,43 (m, 1H).
217	2-bromo-5-(oxetan-2-ilmetoxi)ácido isonicotínico  SM: oxetan-2-ilmetanol 1,7 g, 86,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,35 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,98-4,99 (m, 1H), 4,46-4,50 (m, 2H), 4,27-4,30 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H).
218	2-bromo-5-(oxetano-3-iloxi)ácido isonicotínico

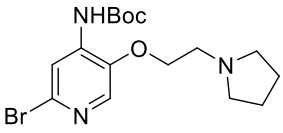
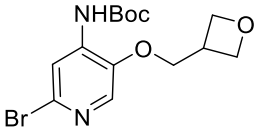
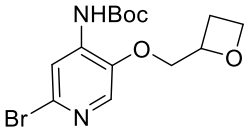
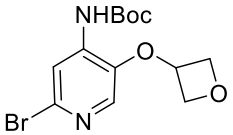
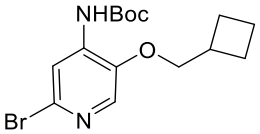
	 SM: oxetan-3-ol 1,2 g, 96,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 276,0 $[M+H]^+$
219	2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)ácido isonicotínico  SM: ciclobutilmetanol 1,1 g, 83,8 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,31 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,90-2,95 (m, 1H), 2,21-2,25 (m, 2H), 1,90-2,06 (m, 4H).

Preparaciones 220 a 231

Los compuestos de la siguiente tabla se obtuvieron a partir del ácido 2-bromoisonicotínico apropiado y DPPA, siguiendo una reacción similar a la descrita en la Preparación 22.

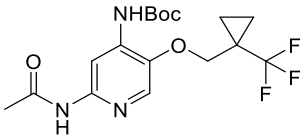
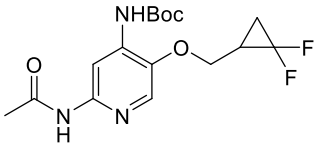
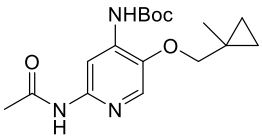
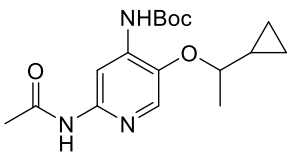
Preparación No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
220	(2-bromo-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)ácido isonicotínico (Preparación 208) 530 mg, 70,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,25 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,23-1,26 (m, 2H), 0,91-0,94 (m, 2H).
221	(2-bromo-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)ácido isonicotínico (Preparación 209) 800 mg, 65,0 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,10-4,21 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 1H), 1,65-1,68 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,30-1,34 (m, 1H).
222	(2-bromo-5-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

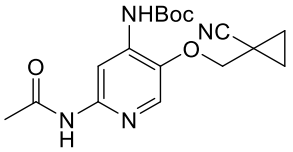
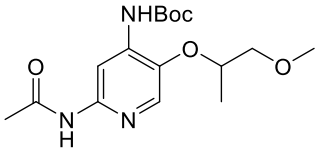
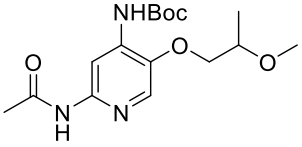
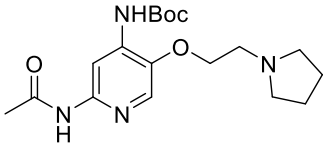
	 SM: 2-bromo-5-((1-metilciclopropil)metoxi)ácido isonicotínico (Preparación 210) 988 mg, 79,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,22 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,25 (s, 3H), 0,55-0,58 (m, 2H), 0,49-0,52 (m, 2H).
223	(2-bromo-5-(1-ciclopropiletoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-(1-ciclopropiletoxi)ácido isonicotínico (Preparación 211) 300 mg, 20 % de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,23 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,42 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 1,10-1,19 (m, 1H), 0,60-0,66 (m, 2H), 0,28-0,37 (m, 2H).
224	(2-bromo-5-((1-cianociclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-((1-cianociclopropil)metoxi)ácido isonicotínico (Preparación 212) 600 mg, 60,5 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,31 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,13-1,17 (m, 2H).
225	(2-bromo-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)ácido isonicotínico (Preparación 213) 503 mg, 52,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 362,9 $[M+H]^+$
226	(2-bromo-5-(2-metoxipropoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-(2-metoxipropoxi)ácido isonicotínico (Preparación 214) 850 mg, 45,5 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 362,8 $[M+H]^+$
227	(2-bromo-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

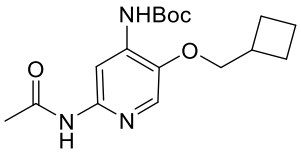
	 SM: 2-bromo-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)ácido isonicotínico (Preparación 215) 80,0 mg, 32,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 388,1 $[M+H]^+$
228	(2-bromo-5-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-(oxetan-3-ilmetoxi)ácido isonicotínico (Preparación 216) 580 mg, 72,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,26 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,92-4,95 (m, 2H), 4,55 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,34 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 3,40-3,55 (m, 1H), 1,54 (s, 9H)
229	(2-bromo-5-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-(oxetan-2-ilmetoxi)ácido isonicotínico (Preparación 217) 1,3 g, 61,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,17-5,19 (m, 1H), 4,66-4,79 (m, 1H), 4,64-4,65 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 4,09-4,12 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).
230	(2-bromo-5-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-(oxetano-3-iloxi)ácido isonicotínico (Preparación 218) 666 mg, 52,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 346,9 $[M+H]^+$
231	(2-bromo-5-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: ácido 2-bromo-5-(ciclobutilmetoxi)isonicotínico (Preparación 219) 900 mg, 72,1 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,03-4,05 (m, 2H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,16-2,19 (m, 2H), 1,85-2,01 (m, 4H), 1,53 (s, 9H).

Preparación 232 a 240

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de la 2-bromo o 2-cloropiridina y acetamida adecuadas, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 32.

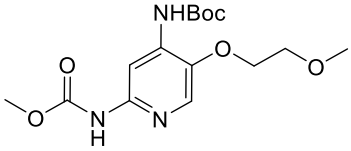
Preparación No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
232	(2-acetamido-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 220) 377 mg, 76,6 % de rendimiento, como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,86 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,10 (s, 2H),2,16 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,20-1,23 (m, 2H), 0,89-0,92 (m, 2H).
233	(2-acetamido-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 221) 560 mg, 74,3 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 358,0 $[M+H]^+$
234	(2-acetamido-5-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 222) 704 mg, 76,7 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,82 (s, 1H), 7,91-8,05 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,80 (s, 2H),2,16 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,25 (s, 3H), 0,52-0,55 (m, 2H), 0,46-0,49 (m, 2H).
235	(2-acetamido-5-(1-ciclopropiletoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-(1-ciclopropiletoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

	(Preparación 223) 162 mg, 61,5 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,82 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 3,56-3,78 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,41 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 1,05-1,18 (m, 1H), 0,54-0,64 (m, 2H), 0,21-0,37 (m, 2H).
236	(2-acetamido-5-((1-cianociclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-((1-cianociclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 224)) 180 mg, 33,0 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,89 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,49-1,50 (m, 2H), 1,12-1,14 (m, 2H).
237	(2-acetamido-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 225) 410 mg, 90,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 340,1 $[M+H]^+$
238	 (2-acetamido-5-metoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo SM: (2-bromo-5-(2-metoxipropoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 226) 400 mg, 50,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 340,2 $[M+H]^+$
239	(2-acetamido-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 227) 150 mg, 33,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 365,2 $[M+H]^+$
240	(2-acetamido-5-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

	 SM: (2-bromo-5-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 231) 689 mg, 85,3 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,82 (br s, 1 H), 8,00 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,01 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,74-2,83 (m, 1H) 2,14-2,17 (m, 4H), 1,83-2,04 (m, 5H), 1,55 (s, 9H).

Preparación 241

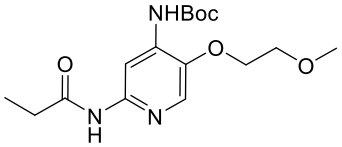
(5-(2-metoxietoxi)piridin-2,4-diil)dicarbamato de terc-butilmetilo



Se obtuvo (5-(2-metoxietoxi)piridin-2,4-diil)dicarbamato de terc-butilmetilo como un aceite marrón, 570 mg, 58 %, a partir de (2-bromo-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo. (Preparación 22) y carbamato de metilo, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 32. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,12-4,14 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68-3,71 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Preparación 242

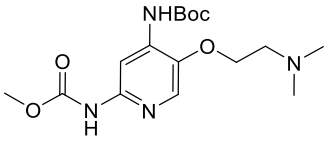
(5-(2-metoxietoxi)-2-propionamidopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



Se obtuvo (5-(2-metoxietoxi)-2-propionamidopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo, 950 mg, 97,2 %, como un sólido marrón, a partir de (2-bromo-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 22) y propionamida, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 32. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,86 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 4,12-4,15 (m, 2H), 3,68-3,70 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,21-2,37 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,20-1,24 (m, 3H).

Preparación 243

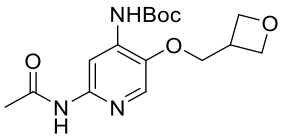
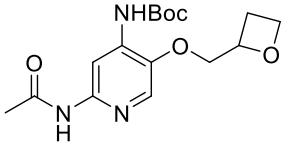
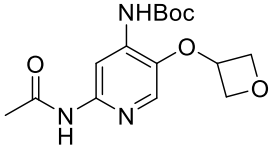
(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2,4-diil)dicarbamato de terc-butilmetilo



Una mezcla de (Preparación 30, 250 mg, 0,694 mmol), carbamato de metilo (250 mg, 3,33 mmol), Cs_2CO_3 (500 mg, 1,53 mmol), BrettPhos Pd G3 (25 mg, 27,6 umol) y dioxano (3 mL) se selló y se calentó a 90 °C durante 2 h. Se añadió más BrettPhos Pd G3 (15 mg, 16,6 umol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc (10 mL) y el filtrado se concentró a sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano a EtOAc:EtOH 3:1 con DMEA al 2 %) para dar (5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2,4-diil)dicarbamato de terc-butilmetilo como un aceite de color tostado claro (170 mg, 69,1 % de rendimiento). LCMS m/z = 355,0 [M+ H]+.

Preparaciones 244 a 246

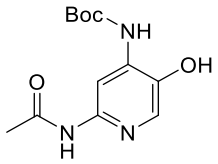
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de la 2-bromo o 2-cloropiridina y acetamida adecuadas, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 41.

Preparación No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
244	(2-acetamido-5-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 228) 480 mg, 72,8 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,78 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,90-4,95 (m, 2H), 4,54 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,32 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,42-3,50 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
245	(2-acetamido-5-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: (2-bromo-5-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 229) 448 mg, 36,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,88 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,14-5,17 (m, 1H), 4,69-4,78 (m, 1H), 4,65-4,67 (m, 1H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,06-4,09 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,67-2,70 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).
246	(2-acetamido-5-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo 

	SM: (2-bromo-5-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 230) 100 mg, 35,6 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 324,1 $[M+H]^+$

Preparación 247

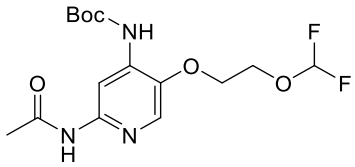
(2-acetamido-5-hidroxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-(benciloxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 38, 500 mg, 1,26 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd/C (250 mg, pureza del 10 %) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H_2. La mezcla de reacción se agitó en H_2 (15 psi) a 20 °C durante 12 h, luego se filtró y se concentró para dar (2-acetamido-5-hidroxipiridin-4-il) carbamato de terc-butilo (480 mg) como un sólido gris. LCMS m/z = 212,3 $[M+H]^+$.

Preparación 248

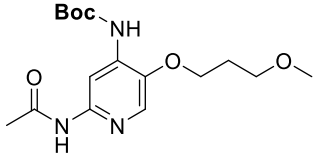
(2-acetamido-5-(2-(difluorometoxi)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-hidroxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 247, 200 mg, 0,748 mmol) en DMF (10,0 mL) se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(difluorometoxi)etilo (239 mg, 0,898 mmol) y Cs_2CO_3 (731 mg, 2,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h, luego se diluyó con H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 3/1 a 0/1) para dar (2-acetamido-5-(2-(difluorometoxi)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (170 mg, 62,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 362,0 $[M+H]^+$.

Preparación 249

(2-acetamido-5-(3-metoxipropoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

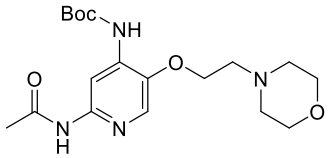


A una disolución de (2-acetamido-5-hidroxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 247, 330 mg, 1,11 mmol) en MeCN (6 mL) se añadió K_2CO_3 (461 mg, 3,33 mmol) y 3-metoxipropan-1-ol

(680 mg, 4,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h, después se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100/1 a 25/2) para producir (2-acetamido-5-(3-metoxipropoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (400 mg, 95,5 % de rendimiento) como aceite rojo. LCMS m/z = 340,2 $[M+H]^+$.

Preparación 250

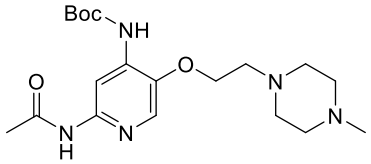
(2-acetamido-5-(2-morfolinoetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-hidroxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 247, 400 mg, 1,50 mmol) y K_2CO_3 (310 mg, 2,24 mmol) en MeCN (5,0 mL) se añadió 4-(2-cloroetil)morfolina (sal HCl, 336 mg, 2,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1 h, luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 1/0 a 10/1) para dar (2-acetamido-5-(2-morfolinoetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (563 mg, 98,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 381,2 $[M+H]^+$.

Preparación 251

(2-acetamido-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

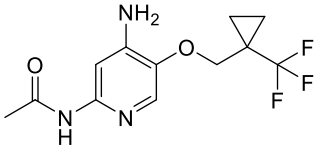
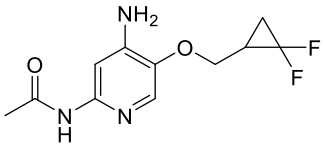
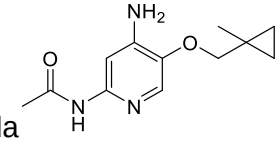
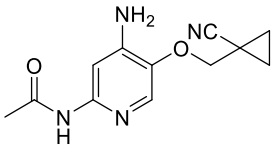
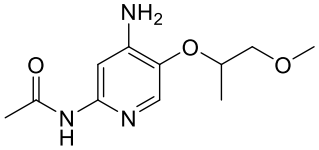


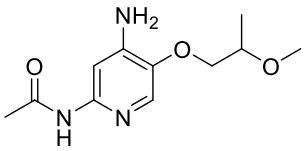
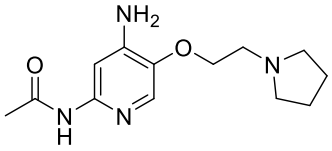
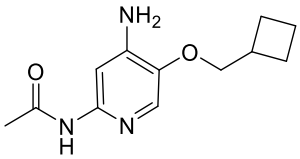
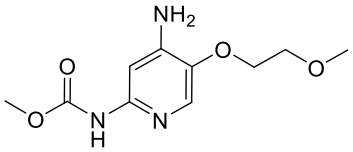
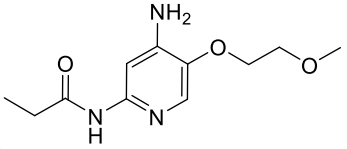
Una solución de (2-acetamido-5-hidroxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 247, 500 mg, 1,87 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etano-1-ol (324 mg, 2,24 mmol) y (tributilfosforaniliden)acetonitrilo (2,3 g, 9,35 mmol) en tolueno (5,0 mL) se agitó a 110ºC en N_2 durante 1,5 h en un microondas. La mezcla se hidrolizó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1/0 a 3/1) para producir (2-acetamido-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 27,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 394,2 $[M+H]^+$.

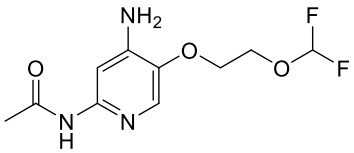
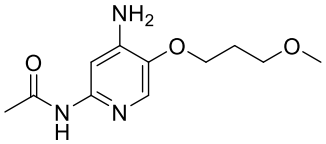
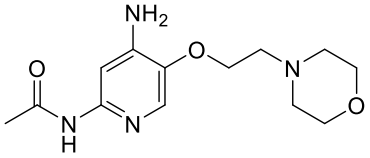
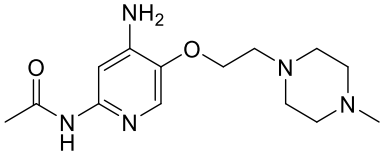
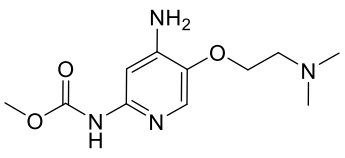
Preparaciones 252 a 265

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir del carbamato de terc-butilo apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 63.

Preparación	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos

No.	
252	N-(4-amino-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 232) 148 mg, crudo, sal de HCl, como un sólido blanco. LCMS m/z = 290,1 $[M+H]^+$
253	N-(4-amino-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 233) 500 mg, crudo, sal de HCl, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 258,1 $[M+H]^+$
254	N-(4-amino-5-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 234) 130 mg, crudo, sal de HCl, como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 236,1 $[M+H]^+$
254	N-(4-amino-5-((1-cianociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-((1-cianociclopropil)metoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 236) 140 mg, crudo, sal de HCl, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 247,1 $[M+H]^+$
255	N-(4-amino-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 237) 250 mg, crudo, sal de HCl, como un sólido blanco. LCMS m/z = 240,2 $[M+H]^+$
256	N-(4-amino-5-(2-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida

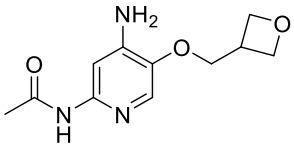
	 SM: (2-acetamido-5-(2-metoxipropoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 238) 120 mg, crudo, sal de HCl, como un sólido blanco. LCMS m/z = 240,1 $[M+H]^+$
257	N-(4-amino-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 239) 140 mg, crudo, sal de HCl, como un sólido blanco.
258	N-(4-amino-5-(ciclobutilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(ciclobutilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 240) 176 mg, crudo, sal de HCl, como un sólido blanco. LCMS m/z = 236,2 $[M+H]^+$
259	(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo  SM: (5-(2-metoxietoxi)piridin-2,4-diil)dicarbamato de terc-butilmetilo (Preparación 241) 300 mg, 84,9 % de rendimiento, sal de HCl, como un sólido marrón. ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,58 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,11-4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,12-4,14 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).
260	 N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)propionamida SM: (5-(2-metoxietoxi)-2-propionamidopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 242) 610 mg, 96,1 % de rendimiento, sal de HCl, como un sólido marrón. ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,57 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,11-4,14 (m, 2H), 3,67-3,72 (m,

	2H), 3,28 (s, 3H), 1,06-1,12 (m, 3H), 0,90-0,96 (m, 2H).
261	N-(4-amino-5-(2-(difluorometoxi)etoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(2-(difluorometoxi)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 248) 110 mg, crudo, sal de HCl, como un sólido blanco. LCMS m/z = 262,0 $[M+H]^+$
262	N-(4-amino-5-(3-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(3-metoxipropoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 249) 200 mg, 82,1 % de rendimiento, sal de HCl, como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 240,2 $[M+H]^+$
263	N-(4-amino-5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(2-morfolinoetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo Preparación 250) 130 mg, 88,2 % de rendimiento, sal de HCl, como un sólido blanco. LCMS m/z = 281,1 $[M+H]^+$
264	N-(4-amino-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 251) 150 mg, 100 % de rendimiento, sal de HCl, como un sólido blanco. LCMS m/z = 294,1 $[M+H]^+$
265	clorhidrato de (4-amino-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo 

	SM: (5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2,4-diil)dicarbamato de terc-butilmetilo (Preparación 243). LCMS m/z = 255,0 $[M+H]^+$.

Preparación 266

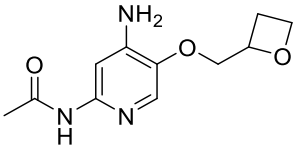
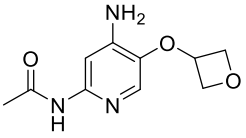
Trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 244, 430 mg, 1,27 mmol) en HFIP (2,5 mL) se añadió TFA (205 mg, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h, luego se concentró a presión reducida para obtener la N-(4-amino-5-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida, 740 mg, crudo, sal TFA, como un sólido blanco. LCMS m/z = 238,0 $[M+H]^+$.

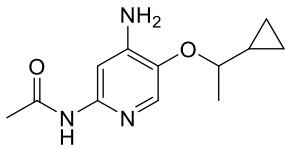
Preparaciones 267 a 268

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon como sales de TFA a partir del carbamato de terc-butilo apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 266.

Preparación No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
267	N-(4-amino-5-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 245) ; DCM como solvente 486 mg, crudo, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 238,1 $[M+H]^+$
268	N-(4-amino-5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(oxetan-3-iloxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 246) 100 mg, crudo, como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 224,0 $[M+H]^+$

Preparación 269

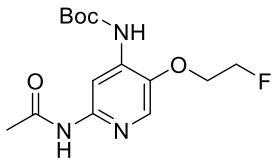
N-(4-amino-5-(1-ciclopropiletoxi)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-(1-ciclopropiletoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 235, 135 mg, 0,40 mmol) en DCM (2 mL) se añadió 2,6-lutidina (86,3 mg, 0,80 mmol) y TMSOTf (160 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 h en N_2, luego se concentró y se purificó por prep-HPLC (Método B) para dar el compuesto N-(4-amino-5-(1-ciclopropiletoxi)piridin-2-ilo)acetamida (84 mg, 0,36 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z = 236,1 $[M+H]^+$.

Preparación 270

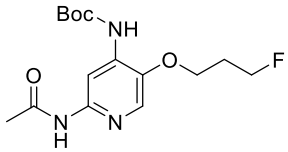
(2-acetamido-5-(2-fluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 2-fluoroetanol (110 µL, 1,87 mmol) en THF (10 mL) se añadió PPh_3 (736 mg, 2,81 mmol) seguido de DIAD (553 µL, 2,81 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. Se añadió (2-acetamido-5-hidroxipiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (Preparación 247, 0,500 g, 1,87 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptanos) para dar (2-acetamido-5-(2-fluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (375 mg, rendimiento del 64 %). LCMS m/z = 314,1 $[M+H]^+$.

Preparación 271

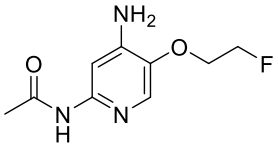
(2-acetamido-5-(3-fluoropropoxi)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



Se obtuvo (2-acetamido-5-(3-fluoropropoxi)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo, 438 mg, 71 % a partir de (2-acetamido-5-hidroxipiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (Preparación 247) y 3-fluoropropan-1-ol, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 270. LCMS m/z = 328,1 $[M+H]^+$.

Preparación 272

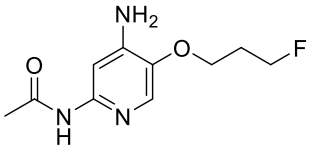
Clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida



El clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida se obtuvo a partir de (2-acetamido-5-(2-fluoroetoxi)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (Preparación 270) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 63. LCMS m/z = 214,1 $[M+H]^+$.

Preparación 273

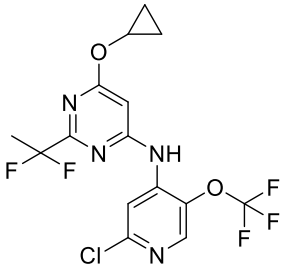
Clorhidrato de N-(4-amino-5-(3-fluoropropoxi)piridin-2-il)acetamida



El clorhidrato de N-(4-amino-5-(3-fluoropropoxi)piridin-2-il)acetamida se obtuvo a partir de (2-acetamido-5-(3-fluoropropoxi)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (Preparación 271), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 63. LCMS m/z = 228,1 $[M+H]^+$.

Preparación 274

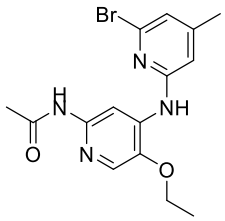
N-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-4-il)-6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina



Un vial que contiene 4-cloro-6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 163, 325 mg, 1,4 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-4-amina (196 mg, 0,923 mmol), Cs_2CO_3 (889 mg, 2,7 mmol), BINAP (138 mg, 0,222 mmol) y KOAc (24 mg, 0,106 mmol) en dioxano (4 mL) se desgasificó, luego se rellenó con N_2 y se calentó a 95ºC. ºC Después de 1 h, la mezcla se enfrió a ta y luego se cargó en una columna de gel de sílice. La mezcla se purificó con (EtOAc al 5-35 % en heptano) para proporcionar N-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-4-il)-6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina como una película blanca (125 mg, 33 % de rendimiento). LCMS m/z = 410,8 $[M+ H]^+$.

Preparación 275

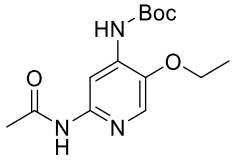
N-(4-((6-bromo-4-metilpiridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida



A una mezcla de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (**Preparación 62,** 1 g, 4,32 mmol) en dioxano (25 mL), se añadió DIPEA (1,12 g, 8,63 mmol) y la mezcla de reacción se sonicó durante 1 min. Se añadió 2,6-dibromo-4-metilpiridina (1,62 g, 6,47 mmol) , seguido de Cs_2CO_3 (2,81 g, 8,63 mmol). Una mezcla de $Pd(OAc)_2$ (97 mg, 0,432 mmol) y BINAP (564 mg, 0,906 mmol) en dioxano (5 mL) se sonicó y después se añadió a la reacción. La mezcla de reacción se purgó con N_2, luego se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un tapón de Celite®, enjuagando con MeOH. El filtrado se concentró y el crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % con NH4OH al 2 % en heptano) para dar N-(4-((6-bromo-4-metilpiridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (512 mg, 32 % de rendimiento). LCMS m/z = 365, 367 $[M+H]^+$

Preparación 276

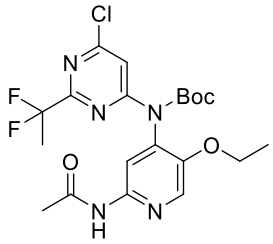
(2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-bromo-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 23, 75 g, 236,5 mmol) en dioxano (1 L) se añadió acetamida (69,84 g, 1,18 mol), Cs_2CO_3 (231,13 g, 709,4 mmol) y BrettPhos Pd G3 (4,29 g, 4,73 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 1 h en N_2. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAC (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 a 1/1) para dar (2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (58 g, 83,1 % de rendimiento) como sólido amarillo. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,17 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Preparación 277

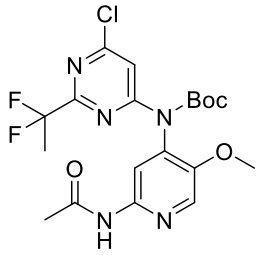
(2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)(6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de (2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 276, 1 g, 3,39 mmol), 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91), Cs_2CO_3 (4,5 g, 14 mmol) y DMF (10 mL) se calentó a 40 °C durante 6 h. La reacción se diluyó con heptano:EtOAc 1:1 (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con heptano:EtOAc 1:1 (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc) para dar (2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)(6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il) carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo. (880 mg, 55,1 % de rendimiento). LCMS m/z = 472,1 $[M+H]^+$.

Preparación 278

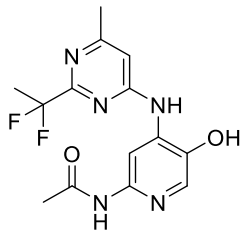
(2-acetamido-5-metoxipiridin-4-il)(6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo



Se agitó una disolución de (2-acetamido-5-metoxipiridin-4-il) carbamato de terc-butilo (Preparación 35, 1 g, 3,55 mmol), Cs_2CO_3 (3,5 g, 10,74 mmol) y DMAC (20 mL) durante 10 min a ta, luego se añadió 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 91, 1,5 g, 7,04 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a un volumen bajo, luego se disolvió en heptano:EtOAc 1:1 (100 mL) y se lavó con salmuera al 10 %/agua (2 x 150 mL). La capa orgánica bruta se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc) para dar (2-acetamido-5-metoxipiridin-4-il)(6-cloro-2-(1,1-difluoroetilo)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo brillante (1 g, 61,4 % de rendimiento).

Preparación 279

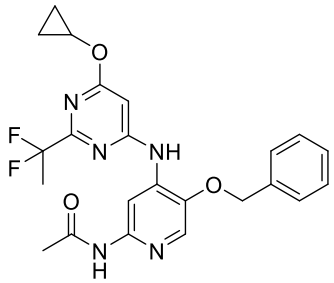
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida



A una disolución de N-(5-(benciloxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Ejemplo 30, 12,6 g, 30,5 mmol) en EtOH (150 mL) se añadió Pd/C (324 mg, 3,05 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de H_2 (15 psi) a 25 °C durante 16 h, luego se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 1/0 a 10/1) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida (10 g, 79,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 324,1 $[M+H]^+$

Preparación 280

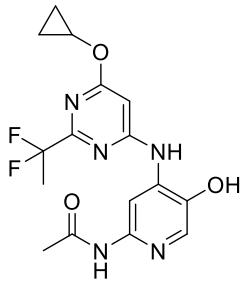
N-(5-(benciloxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-(benciloxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 82, 1,38 g, 4,69 mmol) y 4-cloro-6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 163, 1 g, 4,26 mmol) en dioxano (60 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (2,78 g, 8,52 mmol), BINAP (530,8 mg, 0,852 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (390,3 mg, 0,426 mmol) y la reacción se desgasificó durante 10 min burbujeando N_2. La reacción se agitó a 90 °C durante 8 h. La reacción enfriada se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 - 1/1) para dar N-(5-(benciloxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetilo)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (1,05 g, 54,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 456,2 [M+H]+

Preparación 281

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida

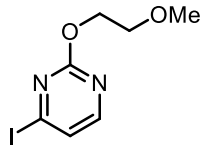


A una disolución de N-(5-(benciloxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 280, 15 g, 32,9 mmol) en EtOH (180 mL) se añadió Pd/C (3,50 g, 3,29 mmol, 10 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C, luego se purgó burbujeando H_2

durante 10 minutos. La reacción se calentó a 50 °C y se agitó bajo H_2 de 15 psi durante 4 h. La reacción se purgó burbujeando N_2 durante 10 min, luego se filtró a través de Celite®, enjuagando con EtOH (80 mL). El filtrado se evaporó a presión reducida para dar N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-ilo)acetamida (10,2 g, 84,8 % de rendimiento) como un sólido tostado. LCMS m/z = 366,0 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 6H), 0,68-0,95 (m, 4H).

Preparación 282

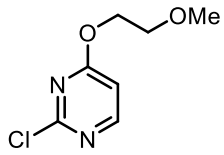
4-yodo-2-(2-metoxietoxi)pirimidina



A una disolución de 2-cloro-4-yodopirimidina (142 mg, 1,87 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaH (99,8 mg, 2,50 mmol, 60 % de pureza) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 30 min antes de añadir 2-metoxietan-1-ol (300 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 33 %/PE) para dar 4-yodo-2-(2-metoxietoxi)pirimidina como un aceite amarillo (150 mg, 43 %),^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,01 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,50-4,52 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 3,42 (s, 3H).

Preparación 283

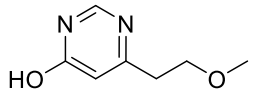
2-cloro-4-(2-metoxietoxi)pirimidina



A una disolución de 2,4-dicloropirimidina (1 g, 6,71 mmol) en DMF (15 mL) se añadió 2-metoxietan-1-ol (511 mg, 6,71 mmol) y Cs_2CO_3 (4,4 g, 13,42 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para dar 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)pirimidina como un sólido amarillo (700 mg, 55 %),^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,30 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,52-4,56 (m, 2H), 3,71-3,79 (m, 2H), 3,43 (s, 3H).

Preparación 284

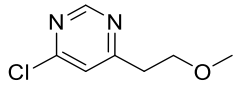
6-(2-metoxietil)pirimidin-4-ol



A una disolución de 5-metoxi-3-oxopentanoato de metilo (1 g, 6,24 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió acetato de formimidamida (650 mg, 6,24 mmol) y NaOMe (674,6 mg, 12,49 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y purificó por Prep-HPLC (Método E, Gradiente 0-30 %) para dar 6-(2-metoxietil)pirimidin-4-ol (135 mg, 14,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,38 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,87-5,98 (m, 1H), 3,73 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,88 (t, *J*=5,8 Hz, 2H).

Preparación 285

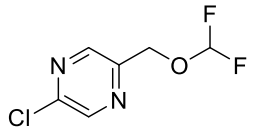
4-cloro-6-(2-metoxietil)pirimidina



A una disolución de 6-(2-metoxietil)pirimidin-4-ol (Preparación 284, 100 mg, 0,649 mmol) en DCM (3 mL) se añadió $POCl_3$ (1,0 mL 10,73 mmol) y la mezcla se agitó a 40° C durante 18 h. La mezcla se evaporó, el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc=1/0 a 1/1) para dar 4-cloro-6-(2-metoxietil)pirimidina (40 mg, 35,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,08 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,18-3,22 (m, 2H).

Preparación 286

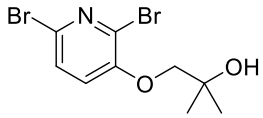
2-cloro-5-(difluorometoximetil)pirazina



(5-Cloropirazin-2-il)metanol (500 mg, 3,46 mmol) y CuI (329,36 mg, 1,73 mmol) se disolvieron en MeCN (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Se añadió gota a gota una disolución de 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-ácido acético (924 mg, 5,19 mmol) en MeCN (3 mL) durante 30 min. La reacción se agitó durante 3 h, se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con (0-100 % de heptano-EtOAc) para obtener 2-cloro-5-(difluorometoximetil)pirazina (120 mg, 14,3 % de rendimiento).

Preparación 287

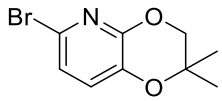
1-((2,6-dibromopiridin-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol



A una disolución de 2,6-dibromopiridin-3-ol (10 g, 39,54 mmol) en DMF (150 mL) se añadió K_2CO_3 (16,40 g, 118,6 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (5,70 g, 79,1 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 24 h en N_2. La mezcla se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 3/1) para dar 1-((2,6-dibromopiridin-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (8 g, 56,0 % de rendimiento) como un aceite marrón. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,37 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 1,39 (s, 6H).

Preparación 288

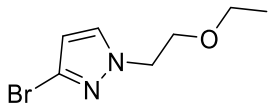
6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina



A una disolución de 1-((2,6-dibromopiridin-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (Preparación 287, 8 g, 22,15 mmol) en DMF (120 mL) se añadió NaH (1,33 g, 33,23 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h en N_2. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 5/1) para dar 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3- b]piridina (4,2 g, 69,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,99-7,03 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,36 (s, 6H).

Preparación 289

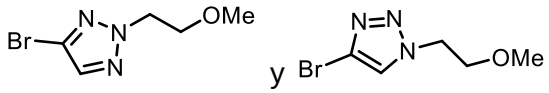
3-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol



A una disolución de 3-bromo-1H-pirazol (300 mg, 1,96 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió 1-bromo-2-etoxietano (288,2 mg, 1,96 mmol), Cs_2CO_3 (638,8 mg, 1,96 mmol) y KI (65,1 mg, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 8 h. La mezcla se concentró al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 0/1 a 3/1) para dar 3-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol (230 mg, 53,6 % de rendimiento) como aceite blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,24 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,24 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 3,74 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 3,41-3,47 (m, 2H), 1,15 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).

Preparación 290

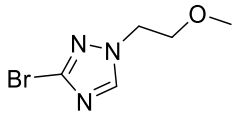
4-bromo-2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol y 4-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol



A una disolución de 4-bromo-2H-1,2,3-triazol (1,0 g, 6,76 mmol) en DMF (10 mL) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (1,03 g, 7,43 mmol) y Cs_2CO_3 (4,4 g, 13,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad para producir una mezcla de 4-bromo-2-(2-metoxietil)-2H-1,2, 3-triazol y 4-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol como un aceite amarillo (1,2 g, 86 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,70 (s, 0,3H), 7,56 (s, 1H), 4,57 (t, J=5,6 Hz, 2H), 4,53 (t, J=4,8 Hz, 0,7H), 3,87 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,74 (t, J=4,8 Hz, 0,7H), 3,36 (s, 1H), 3,35 (s, 3H).

Preparación 291

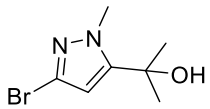
3-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol



Se obtuvo 3-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol como un sólido amarillo, 500 mg, 71,8 %, a partir de 3-bromo-1H-1,2,4-triazol y 1-bromo-2-metoxietano (469,7 mg, 3,38 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 290. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 8,02 (s, 1H), 4,28-4,30 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 2H), 3,33 (s, 3H).

Preparación 292

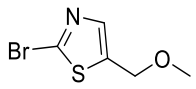
2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol



A una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)etano-1-ona (1 g, 4,93 mmol) en THF (10 mL) se añadió MeMgBr (3 M, 2,46 mL, 7,39 mmol) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 20 °C bajo N_2 durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 10/7) para dar 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (1 g, 92,7 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro. LCMS m/z = 219,1 $[M+H]^+$

Preparación 293

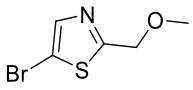
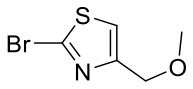
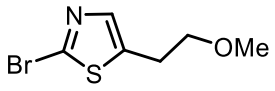
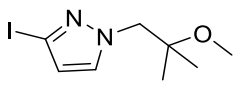
2-bromo-5-(metoximetil)tiazolo

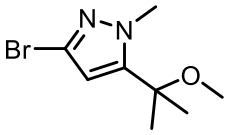
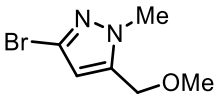
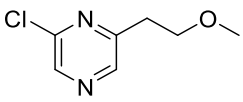


A una disolución de 2-bromo-5-(hidroximetil)tiazolo (1,0 g, 5,15 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (309,2 mg, 7,73 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió MeI (877,8 mg, 6,18 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 1/0 a 5/1) para dar 2-bromo-5-(metoximetil)tiazolo (200,0 mg, 18,65 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS m/z = 207,9 $[M+H]^+$

Preparación 294 a 300

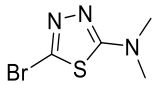
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir del alcohol apropiado y MeI, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 293.

Preparación No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
294	5-bromo-2-(metoximetil)tiazolo  SM: 5-bromo-2-(hidroximetil)tiazolo aceite amarillo, 236 mg, 73,2 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,29 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).
295	2-bromo-4-(metoximetil)tiazolo  SM: 2-bromo-4-(hidroximetil)tiazolo aceite amarillo, 149 mg, 46,3 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).
296	2-bromo-5-(2-metoxietil)tiazolo  SM: 2-(2-bromotiazol-5-il)etano-1-ol (40 mg, 25 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,01-3,05 (m, 2H).
297	3-yodo-1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazolo 

	SM: 1-(3-yodo-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Ejemplo 82, paso 2, US11590111B2) (280,6 mg, 84,4 % de rendimiento) como aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,32 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,12 (s, 6H).
298	3-bromo-5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazolo  SM: 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (Preparación 292) aceite amarillo pálido (150 mg, 50 %),^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,10 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).
299	3-bromo-5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazolo  SM: (3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol sólido blanco (345 mg, 92 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 6,37 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).
300	2-cloro-6-(2-metoxietil)pirazina  SM: 2-(6-cloropirazin-2-il)etanol (100 mg, 30,6 % de rendimiento). LCMS m/z = 173,0 $[M+H]^+$

Preparación 301

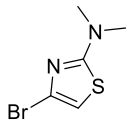
5-bromo-N,N-dimetil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



A una disolución de 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (500 mg, 2,05 mmol) y clorhidrato de N-metilmetanamina (200,6 mg, 2,46 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió TEA (414,9 mg, 4,10 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 3/1) para dar 5-bromo-N,N-dimetil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (360 mg, 76,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 208,0 $[M+H]^+$

Preparación 302

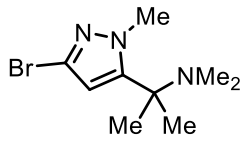
4-bromo-N,N-dimetiltiazol-2-amina



A una disolución de 2,4-dibromotiazol (500 mg, 2,06 mmol) en MeCN (1 mL) se añadió dimetilamina (928,0 mg, 20,58 mmol) y DBU (940,1 mg, 6,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 0/1 a 1/1) para dar 4-bromo-N,N-dimetiltiazol-2-amina (300 mg, 70,4 % rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,35 (s, 1H), 3,10 (s, 6H).

Preparación 303

2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilpropan-2-amina



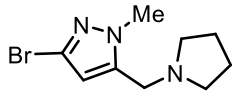
Parte A: A una disolución de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (Preparación 292, 650 mg, 2,97 mmol) en MeCN (6 mL) se añadió ácido sulfúrico ácido (1,5 mL) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 h. Después del procesamiento, se obtuvo N-(2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il)acetamida como un sólido amarillo (610 mg, 71 %).

Parte B: una disolución de N-(2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il)acetamida (500 mg, 1,92 mmol) en HCl (4,8 mL), H_2O (10 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a 80 ºC durante 12 h. La mezcla se concentró y purificó mediante prep-HPLC (Método X, Gradiente 0-25 %) para dar 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-amina como un aceite amarillo (205 mg, 44 %). LCMS m/z = 220,1 $[M+H]^+$.

Parte C: una disolución de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-amina (170 mg, 0,78 mmol) y $(CH_2O)n$ (3,74 g, 3,12 mmol), 4,25 mL) en MeOH (2 mL) y H_2O (0,2 mL) se agitó a 25 ºC durante 1 h antes de agregar $NaBH_3CN$ (196 mg, 3,12 mmol) y $ZnCl_2$ (106 mg, 0,78 mmol) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 1-25 %/PE) para dar 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N -dimetilpropan-2-amina como un aceite amarillo (110 mg, 57 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,19 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Preparación 304

3-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol

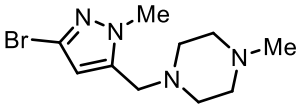
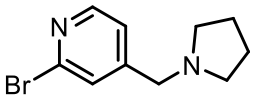
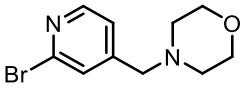
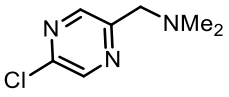


A una disolución de 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (300 mg, 1,59 mmol) en MeOH (6 mL) se añadió pirrolidina (339 mg, 4,76 mmol) y $NaBH_3CN$ (499 mg, 7,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-

HPLC (Método R, Gradiente 26-56 %) para dar 3-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol como un aceite amarillo (266 mg, 69 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,13 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,47-2,49 (s, 4H), 1,76-1,80 (s, 4H).

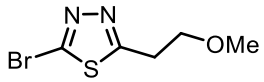
Preparación 305 a 308

Los compuestos del título se prepararon a partir del aldehído y la amina apropiados usando un método análogo al descrito para la Preparación 304.

Preparación	Nombre/Estructura/SM/Datos
305	1-((3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-4-metilpiperazina  SM: 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,14 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,30-2,56 (m, 8H), 2,28 (s, 3H).
306	2-bromo-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina  SM: 2-bromoisonicotinaldehído ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,29 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,53 (s, 4H), 1,82 (s, 4H).
307	4-((2-bromopiridin-4-il)metil)morfolina  SM: 2-bromoisonicotinaldehído LCMS m/z = 257,1 $[M+H]^+$.
308	1-(5-cloropirazin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina  SM: 5-cloropirazina-2-carbaldehído LCMS m/z = 172,2 $[M+H]^+$.

Preparación 309

2-bromo-5-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol



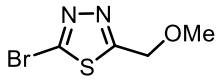
Parte A: una disolución de 3-metoxipropanonitrilo (1 g, 11,7 mmol) e hidrazinacarbotioamida (1,29 g, 14,1 mmol) en TFA (10 mL) se agitó a 65 ºC durante 5 h. La mezcla se concentró y se purificó

por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 1-50 %/PE) para dar 5-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina como un aceite amarillo (580 mg, 28 %).

Parte B: Se añadieron nitrito de isopentilo (883 mg, 7,54 mmol) y TMSBr (865 mg, 5,65 mmol) a una disolución de 5-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (300 mg, 1,88 mmol) en CH_2Br_2 (2 mL) a 0 ºC y la reacción se agitó por 30 min a 0 ºC y a 25 ºC por 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1-25 % EtOAc/PE) para dar 2-bromo-5-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol como aceite amarillo (290 mg, 62 %). LCMS m/z = 222,9 $[M+H]^+$.

Preparación 310

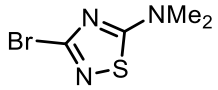
2-bromo-5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina utilizando un método análogo al utilizado para preparar la Preparación 309, Parte B. LCMS m/z = 208,9 $[M+H]^+$.

Preparación 311

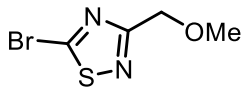
3-bromo-N,N-dimetil-1,2,4-tiadiazol-5-amina



Se agregaron dimetilamina (186,5 mg, 1,65 mmol) y DIPEA (583 mg, 4,51 mmol) a una disolución de 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (300 mg, 1,50 mmol) en EtOH (10 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante columna de sílice (0-20 % EtOAc/PE) para dar 3-bromo-N,N-dimetil-1,2,4-tiadiazol-5-amina como un líquido incoloro (262 mg, 84 %). LCMS m/z = 210,0 $[M+H]^+$.

Preparación 312

5-bromo-3-(metoximetil)-1,2,4-tiadiazol



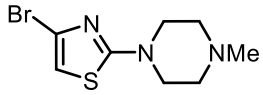
Parte A: A una disolución de clorhidrato de 2-metoxiacetimidamida (500 mg, 4,01 mmol) en MeOH (15 mL) a 0 °C, con agitación vigorosa, se añadió gota a gota Br_2 (641,4 mg, 4,01 mmol) y NaOMe (217 mg, 4,01 mmol) simultáneamente durante 30 min manteniendo un ligero exceso de bromo por color. A la suspensión casi incolora resultante se añadió gota a gota una disolución de tiocianato de potasio (390 mg, 4,01 mmol) en MeOH (5 mL) durante 10 min a 0-10 °C. La mezcla resultante se agitó a 0-10 ºC durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración y se lavó con MeOH para dar un sólido marrón que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH=10/1) para dar 3-(metoximetil)-1,2,4-tiadiazol-5- amina (280 mg, 48 %).

Parte B: a una disolución de 3-(metoximetil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (250 mg, 1,72 mmol) en CH_2Br_2

(5 mL) se añadió TMSBr (1,05 g, 6,89 mmol) y nitrito de terc-butilo (533 mg, 5,17 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h en N_2. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para dar 5-bromo-3-(metoximetil)-1,2,4-tiadiazol como un sólido amarillo (50 mg, 14 %),[1] H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,71 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).

Preparación 313

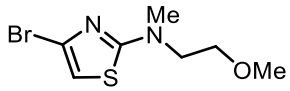
4-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazolo



A una disolución de 2,4-dibromotiazol (1 g, 4,12 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió 1-metilpiperazina (2,5 g, 24,7 mmol) y TEA (2,5 g, 24,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10-20 % MeOH/DCM) para dar 4-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazolo como un aceite amarillo (1,0 g, 93 %). LCMS m/z = 262,0 $[M+H]^+$.

Preparación 314

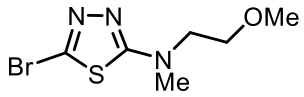
4-bromo-N-(2-metoxietil)-N-metiltiazol-2-amina



El compuesto del título se preparó como un aceite amarillo (1,01 g, 93 %) a partir de 2,4-dibromotiazol y 2-metoxi-N-metiletano-1-amina usando un método análogo al descrito para la Preparación 313. LCMS m/z = 252,9 $[M+H]^+$.

Preparación 315

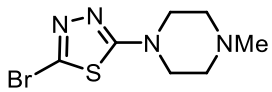
5-bromo-N-(2-metoxietil)-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Se añadió una disolución de 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol (400 mg, 1,64 mmol) y 2-metoxi-N-metiletano-1-amina (146 mg, 1,64 mmol) en DMF (8 mL). K_2CO_3 (680 mg, 4,92 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 1-25 %/PE) para dar 5-bromo-N-(2-metoxietil)-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina como un aceite amarillo (280 mg, 61 %). LCMS m/z = 252,0 $[M+H]^+$.

Preparación 316

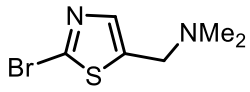
2-bromo-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol



El compuesto del título se preparó a partir de 2,5-dibromo-1,3,4-tiadiazol y 1-metilpiperazina utilizando un método análogo al descrito para el 5-bromo-N-(2-metoxietil)-N-metil-1,3 ,4-tiadiazol-2-amina (Preparación 315). LCMS m/z = 265,0 $[M+H]^+$.

Preparación 317

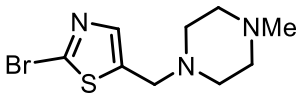
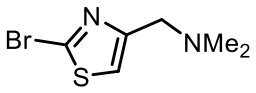
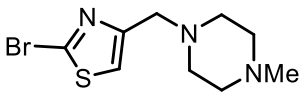
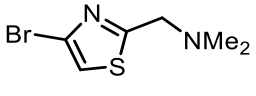
1-(2-bromotiazol-5-il)-N,N-dimetilmetanamina

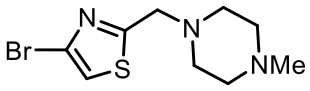
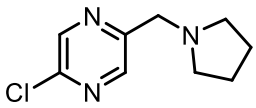
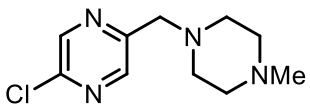
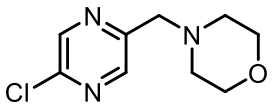


A una disolución de 2-bromotiazol-5-carbaldehído (200 mg, 1,04 mmol) en DCM (10 mL) se añadió $Me_2NH.HCl$ (169,9 mg, 2,08 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante 1 h antes de añadir $NaBH(OAc)_3$ (441,5 mg, 2,08 mmol) y se continuó agitando a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y purificó mediante prep-HPLC (Boston Prime C18 150 x 30 mm, 5 mm; 25-55 % $MeCN/H_2O$ (NH_4OH + NH_4HCO_3)) para dar 1-(2-bromotiazol-5-il)-N,N-dimetilmetanamina como un sólido amarillo (66,0 mg, crudo). LCMS m/z = 222,9 $[M+H]^+$.

Preparación 318 a 325

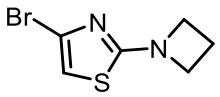
Los compuestos del título se prepararon a partir del aldehído y la amina adecuados utilizando un método similar al descrito para la 1-(2-bromotiazol-5-il)-N,N-dimetilmetanamina (Preparación 317)

Prep	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
318	2-bromo-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazolo  SM: 2-bromotiazol-5-carbaldehído; 1-metilpiperazina LCMS m/z = 276,1 $[M+H]^+$.
319	1-(2-bromotiazol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina  SM: 2-bromotiazol-4-carbaldehído, $Me_2NH.HCl$ ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,69 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,72 (s, 6H).
320	2-bromo-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazolo  SM: 2-bromotiazol-4-carbaldehído; 1-metilpiperazina LCMS m/z = 276,0 $[M+H]^+$.
321	1-(4-bromotiazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina 

	SM: 4-bromotiazol-2-carbaldehído; $Me_2NH.HCl$ LCMS m/z = 222,9 $[M+H]^+$.
322	4-bromo-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazolo  SM: 2-bromotiazol-4-carbaldehído; 1-metilpiperazina LCMS m/z = 221,0 $[M+H]^+$.`
323	2-cloro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)pirazina  SM: 5-cloropirazina-2-carbaldehído; pirrolidina LCMS m/z = 198,1 $[M+H]^+$.
324	2-cloro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirazina  SM: 5-cloropirazina-2-carbaldehído; 1-metilpiperazina LCMS m/z = 227,1 $[M+H]^+$.
325	4-((5-cloropirazin-2-il)metil)morfolina  SM: 5-cloropirazina-2-carbaldehído; morfolina LCMS m/z = 214,1 $[M+H]^+$.

Preparación 326

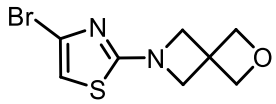
2-(azetidin-1-il)-4-bromotiazol



A una disolución de azetidina (1 g, 4,12 mmol) en THF (10 mL) se añadió 2,4-dibromotiazol (1,41 g, 24,70 mmol, 1,66 mL) y TEA (2,50 g, 24,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 12 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 1-20 %/PE) para dar 2-(azetidin-1-il)-4-bromotiazol como un sólido blanco (469 mg, 52 %). LCMS m/z = 221,0 $[M+H]^+$.

Preparación 327

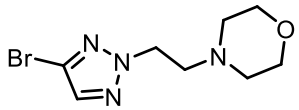
6-(4-bromotiazol-2-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano



El compuesto del título se preparó usando un método análogo al descrito para la Preparación 326, a partir de 2,4-dibromotiazol y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano. LCMS m/z = 262,0 $[M+H]^+$.

Preparación 328

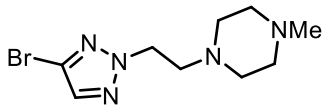
4-(2-(4-bromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)morfolina



A una disolución de 4-bromo-2H-1,2,3-triazol (300 mg, 2,03 mmol) en DMF (10 mL) se añadió 4-(2-bromoetil)morfolina (393,5 mg, 2,03 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,06 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y se añadió H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15-33 % EtOAc/PE) para dar 4-(2-(4-bromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)morfolina como un aceite amarillo (400 mg, 75 %),[1] H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,68 (br s, 4H), 2,99(s, 2H), 2,51 (br s, 4H).

Preparación 329

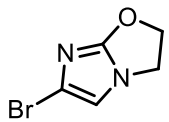
1-(2-(4-bromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)-4-metilpiperazina



Se preparó 1-(2-(4-Bromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)-4-metilpiperazina usando un método análogo al descrito para la Preparación 328, a partir de 4-bromo-2H-1,2,3-triazol. LCMS m/z = 274,0 $[M+H]^+$.

Preparación 330

6-bromo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazolo



Parte A: a una disolución de 2,4,5-tribromo-1H-imidazol (1,0 g, 3,28 mmol) en DMF (10,0 mL) se añadió (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (942 mg, 3,94 mmol)) y Cs_2CO_3 (3,2 g, 9,84 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-20 %/PE) para dar 2,4,5-tribromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol como un aceite amarillo (1,3 g, 86 %).

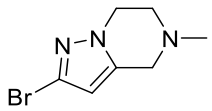
Parte B: A una disolución de 2,4,5-tribromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol (1,3 g, 2,81 mmol) en dioxano (8,0 mL) se añadió HCl /dioxano (4 M, 8,0 mL) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-il)etan-1-ol como un sólido blanco (1,0 g, crudo).

Parte C: a una disolución de 2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-il)etano-1-ol (1,0 g, 2,87 mmol) en DMF (8,0 mL) se añadió NaH (229 mg, 5,73 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. (20 mL), se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 5,6-dibromo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazolo como un aceite amarillo (580 mg, 75 %) como aceite amarillo.

Parte D: A una disolución de 5,6-dibromo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazolo (580 mg, 2,16 mmol) en THF (8,0 mL) se añadió n-BuLi (2,5 M, 2,16 mmol, 0,86 mL) lentamente a -70 °C en N_2 y la mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 1 h en N_2. La reacción se inactivó con NH_4Cl (sat, 20 mL), se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-25 %/PE) para dar 6-bromo-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazolo como un sólido blanco (190 mg, 46 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,60 (s, 1H), 5,00 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,15 (d, J=8,0 Hz, 2H).

Preparación 331

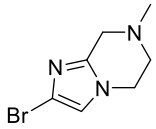
2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



A una disolución de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (230 mg, 1,14 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió $NaBH_3CN$ (357,7 mg, 5,69 mmol), $(CH_2O)n$ (2,73 g, 2,28 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y purificó por Prep-HPLC (Método R, Gradiente 12-42 %) para dar 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (135 mg, 54,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 218,0 $[M+H]^+$

Preparación 332

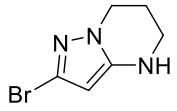
2-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina



Se obtuvo 2-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina como un sólido blanco, 120 mg, 46,8 %, a partir de 2-bromo-5,6,7,8 -tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina y (CH2O)n, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 331. LCMS m/z = 218,0 $[M+H]^+$

Preparación 333

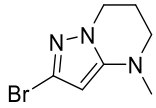
2-bromo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina



A una disolución de 3-bromo-1H-pirazol-5-amina (900 mg, 5,56 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 1,3-dibromopropano (1,4 g, 6,67 mmol) y DIPEA (2,2 g, 16,67 mmol). La disolución resultante se calentó a 120 °C durante 12 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró y purificó por Prep-HPLC (Método B, 15-35 %) para dar 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (328 mg, 29,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 202,0 $[M+H]^+$

Preparación 334

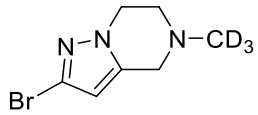
2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina



Se obtuvo 2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina como un aceite amarillo, 100 mg, 46,8 % a partir de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidina (Preparación 333), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 293. LCMS m/z = 218,0 $[M+H]^+$

Preparación 335

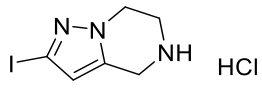
2-bromo-5-(metil-d3)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



Un vial que contenía trifluoroacetato de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazina (317 mg, 1,00 mmol) en 2-MeTHF anhidro (4 mL) se enfrió en un baño de agua con hielo, luego se añadieron DIPEA (0,9 ml, 5,2 mmol) y NaOtBu (299 mg, 3,1 mmol) bajo N_2 a <5 °C. Después de 20 minutos, se añadió CD_3I (0,2 ml, 3,2 mmol) y la reacción se mantuvo a <5 °C durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de $NaHCO_3$sólido, la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó con (EtOAc:EtOH en heptano al 50-100 % 3:1) para producir 2-bromo-5-(metil-d3)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (110 mg, crudo). LCMS m/z = 219,0 $[M+ H]^+$.

Preparación 336

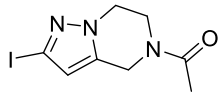
Clorhidrato de 2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



A un matraz que contenía 2-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (938 mg, 2,69 mmol) en DCM (11 mL) se añadió HCl en dioxano (solución 4 M) (2 ml, 8,00 mmol). Tras la adición completa de HCl, la reacción se agitó a 23 °C durante 72 h. Se añadieron DCM (11 mL) y luego HCl en dioxano (4 ml, 16,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 h y luego se concentró *al vacío*. El producto crudo se diluyó con EtOAc y luego se sonicó durante 5 minutos. La mezcla heterogénea se filtró para proporcionar un sólido blanco amarillo pálido como 2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (sal HCl) (703 mg, crudo). LCMS m/z = 249,9 $[M+ H]^+$.

Preparación 337

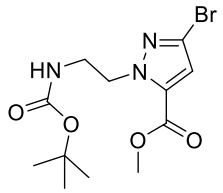
1-(2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etano-1-ona



A un vial que contenía clorhidrato de 2-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 336, 290 mg, 1,02 mmol) en DCM (5 mL) se añadió DIPEA (1,1 mL, 6,32 mmol) mmol) y la solución se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota anhídrido cético (0,2 mL, 2,12 mmol) a 23 °C y la reacción se agitó durante 3 h a esta temperatura. La reacción se diluyó con DCM, luego se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron a presión reducida para dar 1-(2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5 (4H)-il)etano-1-ona (287 mg, 97% de rendimiento). LCMS m/z = 291,9 $[M+ H]^+$.

Preparación 338

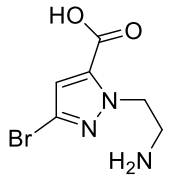
3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



Un vial que contenía N-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (488 mg, 3,03 mmol) y PPh_3 (812 mg, 3,1 mmol) en THF anhidro (10 mL) se desgasificó, se rellenó con N_2 y se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió gota a gota DEAD (2,1 ml, 5,33 mmol, 40 % de pureza) a <5 °C, la solución se dejó calentar a ta, luego se mezcló con 3-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (507 mg, 2,5 mmol) se añadió en porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 19 h, luego se diluyó con heptano, la mezcla se agitó durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con (5 a 55 % de EtOAc en heptano) para dar metil 3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etilo)-1H-pirazol-5-carboxilato (537 mg, crudo). LCMS m/z = 347,9 $[M+H]^+$.

Preparación 339

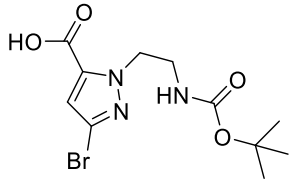
1-(2-aminoetil)-3-bromo-1H-pirazol-5-ácido carboxílico



A una disolución de 5-bromo-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (3 g, 14,63 mmol) en DMF seco (50 mL) a 0 ºC se añadió NaH (1,17 g, 29,27 mmol, 60 % de pureza) y el la mezcla se agitó a 0 ºC durante 15 min. Se añadió 2,2-dioxooxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (3,92 g, 17,56 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 ºC, se inactivó lentamente con agua y luego se extrajo con EtOAc (3 x). La capa acuosa se concentró *al vacío*, el residuo se recogió en MeOH, se filtró con la ayuda de MeOH y se concentró al vacío para dar 2-(2-aminoetil)-5-bromo-pirazol-3-ácido carboxílico. LCMS m/z = 234,0 $[M+H]^+$

Preparación 340

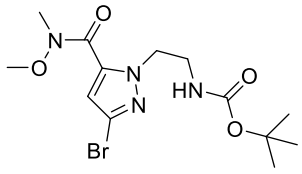
3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-pirazol-5-ácido carboxílico



Se añadieron NaOH (512,7 mg, 12,82 mmol) y anhídrido Boc (4,20 g, 19,23 mmol) a una disolución de 2-(2-aminoetil)-5-bromo-pirazol-3-ácido carboxílico (Preparación 339, 3 g, 12,82 mmol) en agua (25 mL) y dioxano (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La reacción se concentró *al vacío*, se acidificó a pH=3 y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-pirazol-5-ácido carboxílico. (2,71 g, 63,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 334,0 $[M+H]^+$

Preparación 341

(2-(3-bromo-5-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo

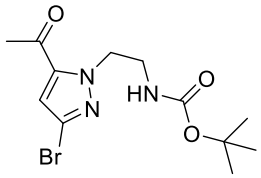


A 3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-pirazol-5-ácido carboxílico crudo (Preparación 340, 2,7 g, 8,08 mmol) en DMF seco (15 mL) se añadió TEA (2,45 g, 24,24 mmol), N-metoximetanamina HCl (788,1 mg, 8,08 mmol) y HATU (3,07 g, 8,08 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100

% de EtOAc en Hept) para dar (2-(3-bromo-5-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)etilo) carbamato de terc-butilo (2,18 g, 71,5 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS m/z = 399,2 [M+Na]+

Preparación 342

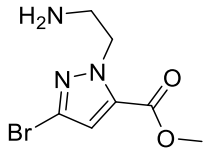
(2-(5-acetil-3-bromo-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-(3-bromo-5-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (Preparación 341, 2,15 g, 5,70 mmol) en THF seco (20 mL) bajo N_2 se añadió una disolución de MeMgBr (3 M, 7,60 mL) en 2-THF, gota a gota a 0 °C. La disolución resultante se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con una disolución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 0-60 %) para dar (2-(5-acetil-3-bromo-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (1,35 g, 71,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 332,1 [M+H]+

Preparación 343

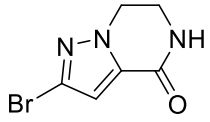
1-(2-aminoetil)-3-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



A un vial que contenía 3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 342, 537 mg, 1,54 mmol) en DCM (8 mL) se añadió TFA (1 mL, 13 mmol) y la reacción se agitó a 23 °C durante 3,5 h. La mezcla se diluyó con DCM y luego se neutralizó mediante la adición de 1,5 M ac. Solución de K_2CO_3. Las fases se separaron, la orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 1-(2-aminoetil)-3-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco (414 mg, crudo). LCMS m/z = 248,0 $[M+ H]^+$.

Preparación 344

2-bromo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-4(5H)-ona

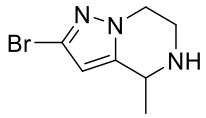


A un vial que contenía 1-(2-aminoetil)-3-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (Preparación 343,

382 mg, 1,54 mmol) en anhidro 2-MeTHF (12 mL) se añadió NaOtBu (303 mg, 3,16 mmol) bajo N_2 y la reacción homogénea se calentó a 45 °C y se agitó durante 19 h. La mezcla se enfrió a 23 °C y luego se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se neutralizó mediante la adición gota a gota de HCl 2 N ac., las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron a presión reducida para producir 2-bromo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (349 mg, crudo). LCMS m/z = 215,9 $[M+H]^+$.

Preparación 345

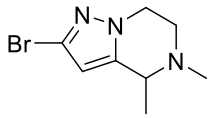
2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



A (2-(5-acetil-3-bromo-1H-pirazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (Preparación 342, 1,35 g, 4,06 mmol) se añadió MeOH (1 mL) seguido de HCl (4 M, 36,58 mmol, 9,14 mL) en dioxano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los solventes se retiraron *al vacío.* Al residuo sólido se añadió TEA (4,11 g, 40,64 mmol) seguido de solución de $NaBH_3CN$ (1 M, 16,26 mmol, 16,26 mL) en THF y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 0-5 %) para obtener 2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (870 mg, crudo) como un aceite incoloro. LCMS m/z = 216,0 [M+H]+

Preparación 346

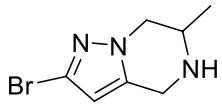
2-bromo-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



A 2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 345, 400 mg, 1,58 mmol) se añadió una disolución de formaldehído (7,70 g, 2,38 mmol, 37 % de pureza) en agua seguido de $NaBH_3CN$ (1 M, 4,75 mmol, 4,75 mL) en THF. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h y, a continuación, se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para dar 2-bromo-4,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina (316 mg, 86,7% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 230,1 [M+H]+

Preparación 347

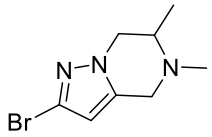
2-bromo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



Una suspensión de 2-bromo-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (comercial, 2,50 g, 10,87 mmol) en BH_3-THF (1 M, 108,7 mmol, 108,7 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h en N_2. Se añadió MeOH (20 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para dar 2-bromo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina como una goma amarilla, LCMS m/z = 216,0 $[M+H]^+$

Preparación 348

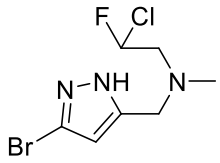
2-bromo-5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



Se obtuvo 2-bromo-5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina como un sólido blanco, 410 mg, 19 %, a partir de 2-bromo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 347) y formaldehído, siguiendo un método similar al descrito en la Preparación 346. LCMS m/z = 230,1 $[M+H]^+$

Preparación 349

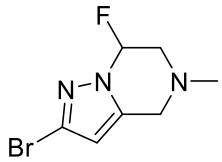
N-((3-Bromo-1H-pirazol-5-il)metil)-2-cloro-2-fluoro-N-metiletano-1-amina



A un matraz que contiene clorhidrato de 2-cloro-2-fluoro-N-metil-etanamina (165 mg, 1,11 mmol) y clorhidrato de 3-bromo-5-(clorometil)-1H-pirazol (207 mg, 0,894 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió DIPEA (1,1 mL, 6,32 mmol) bajo N_2 y la reacción se agitó a 23 °C durante 0,5 h, luego a 40 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió a 23 °C, se añadió K_2CO_3 (333 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 6 días. La mezcla se enfrió a 23 °C y se diluyó con EtOAc. Después de filtrar a través de un filtro de jeringa, el filtrado se evaporó a presión reducida para dar N-((3-bromo-1H-pirazol-5-il)metil)-2-cloro-2-fluoro-N-metiletan-1-amina (242 mg, crudo).

Preparación 350

2-Bromo-7-fluoro-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina

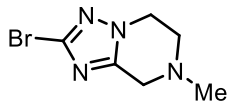


A un vial que contenía N-((3-bromo-1H-pirazol-5-il)metil)-2-cloro-2-fluoro-N-metiletan-1-amina (preparación 349, 242 mg, 0,894 mmol) en anhidro DMF (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y luego se

filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 2-bromo-7-fluoro-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (209 mg, crudo). LCMS m/z = 233,9 $[M+H]^+$.

Preparación 351

2-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

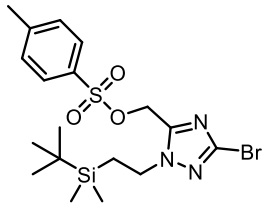


Parte A: se añadió $LiBH_4$ (333 mg, 15,3 mmol) a 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (760 mg, 3,82 mmol) en EtOH (10 mL) a 0 °C y la temperatura se elevó lentamente a 50 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida y el residuo se ajustó a pH 2-3 enfriando con hielo usando solución acuosa de HCl y se lavó con EtOAc. La disolución acuosa se ajustó a pH 9-10 con Na_2CO_3 y se extrajo en DCM (30 mL x 3), se lavó con salmuera (3x 30 mL), se secó (Na_2SO4) y se evaporó a sequedad para dar 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina como un sólido blanco (450 mg, crudo).

Parte B: se añadió paraformaldehído (13,3 g, 11,1 mmol) a una disolución de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (450 mg, 2,22 mmol) en MeOH (5,0 mL) seguido de $NaBH_3CN$ (696 mg, 11,1 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Método Z, gradiente 0-10 %) para producir 2-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina como un sólido blanco (210 mg, 44 %). LCMS m/z = 218,0 $[M+H]^+$.

Preparación 352

(3-bromo-1-(2-(terc-butildimetilsilil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil 4-metilbencenosulfonato



Parte A: A una disolución de 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (3,0 g, 14,6 mmol) en DMF (30 mL) se añadió (2-bromoetoxi)(terc-butilo)dimetilsilano (6,9 g, 29,1 mmol) y Cs_2CO_3 (9,5 g, 29,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 3 días. La mezcla se añadió a agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera (50 mL x 2), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-20 %/PE) para dar metil 3-bromo-1-(2-(terc-butildimetilsilil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato como un aceite incoloro (1,7 g, 32 %).

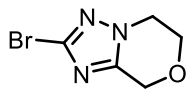
Parte B: a una disolución de 3-bromo-1-(2-(terc-butildimetilsilil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (1,6 g, 4,39 mmol) en THF (20 mL)) se añadió lentamente $LiBH_4$ (2 M, 17,57 mmol, 8,78 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una

disolución de NH_4Cl (30 mL) sat., se vertió en H_2O (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3) y se lavó con salmuera (30 mL x 2). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-25 %/PE) para dar (3-bromo-1-(2-(terc-butildimetilsilil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanol como un sólido blanco (1,1 g, 74 %).

Parte C: a una disolución de (3-bromo-1-(2-(terc-butildimetilsilil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanol (500 mg, 1,49 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TsC1 (340 mg, 1,78 mmol), DMAP (9,1 mg, 0,074 mmol) y TEA (752 mg, 7,43 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-20 %/PE) para dar (3-bromo-1-(2-(terc-butildimetilsilil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un sólido blanco (300 mg, 41 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,74 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,0 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,26 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,88 (t, J=4,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), -0,08 (s, 6H).

Preparación 353

2-bromo-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

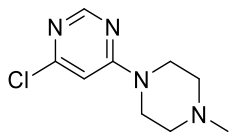


Parte A: A una disolución de (3-bromo-1-(2-(terc-butildimetilsilil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil 4-metilbencenosulfonato (Preparación 352, 300 mg, 0,611 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 2,0 mL) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida para dar (3-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro (220,5 mg, crudo).

Parte B: A una disolución de (3-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil 4-metilbencenosulfonato (220,5 mg, 0,59 mmol) en MeOH (3 mL) y EtOH (0,3 mL), se añadió NaOMe (63,3 mg, 1,17 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se añadió a agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 2-bromo-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5 ,1-c][1,4]oxazina como un sólido blanco (90 mg, crudo). LCMS m/z = 205,6 $[M+H]^+$.

Preparación 354

4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina

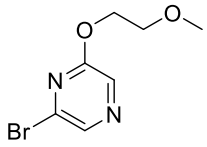


A una disolución de 4,6-dicloropirimidina (500 mg, 3,36 mmol) y 1-metilpiperazina (302,6 mg, 3,02

mmol) en EtOH (20 mL) se añadió TEA (373,6 mg, 3,69 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se concentró a presión reducida para dar 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina (700 mg, crudo) como un sólido blanco. LCMS m/z = 213,3 $[M+H]^+$

Preparación 355

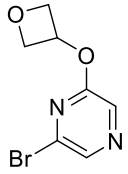
2-bromo-6-(2-metoxietoxi)pirazina



A una disolución en agitación de 2,6-dibromopirazina (300 mg, 1,26 mmol) y 2-metoxietanol (105,6 mg, 1,39 mmol) en THF anhidro (12 mL) se añadió NaH (30,26 mg, 1,26 mmol) a 0 °C y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl a 0 °C y se extrajo con EtOAc. El disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de heptano-EtOAc) para producir 2-bromo-6-(2-metoxietoxi)pirazina (268 mg, 91,2 % de rendimiento) como un líquido transparente. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 4,42 – 4,40 (m, 2H), 3,69 – 3,66 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).

Preparación 356

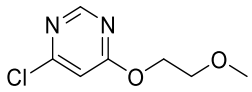
2-bromo-6-(oxetan-3-iloxi)pirazina



Se obtuvo 2-bromo-6-(oxetan-3-iloxi)pirazina como un sólido blanco, 217 mg, 74,5 %, a partir de 2,6-dibromopirazina y oxetan-3-ol, siguiendo el método descrito en la Preparación 355. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,60 (p, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,71 – 4,66 (m, 2H).

Preparación 357

4-cloro-6-(2-metoxietoxi)pirimidina

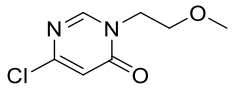


Se disolvió NaH (525,6 mg, 13,14 mmol, 60 % de pureza) en THF (10 mL), la solución se agitó a 0 °C durante 15 min, luego una disolución de 2-metoxietanol (1,0 g, 13,14 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se calentó a 25 °C durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota una disolución de 4,6-dicloropirimidina (3,1 g, 21,03 mmol) en THF (10 mL) y la reacción se

agitó a 25 °C durante 2 H. La mezcla se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 100/1 a 3/1) para dar 4-cloro-6-(2-metoxietoxi)pirimidina (1,8 g, 72,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,52-4,55 (m, 2H), 3,69-3,72 (m, 2H), 3,40 (s, 3 H).

Preparación 358

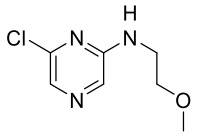
6-cloro-3-(2-metoxietil)pirimidin-4(3H)-ona



A una disolución de 6-cloropirimidin-4(3H)-ona (500 mg, 3,83 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (585,6 mg, 4,21 mmol) en DMF (15 mL) se añadió K_2CO_3 (1,1 g, 7,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (200 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep -TLC (PE/EtOAc = 1/1) para dar 6-cloro-3-(2-metoxietil)pirimidin-4(3H)-ona (400,0 mg, 55,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 189,2 $[M+H]^+$

Preparación 359

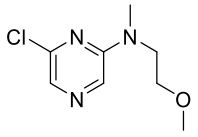
6-cloro-N-(2-metoxietil)pirazin-2-amina



A una disolución de 2,6-dicloropirazina (500 mg, 3,36 mmol) en DMF (30 mL) se añadió 2-metoxietan-1-amina (378,1 mg, 5,03 mmol) y Cs_2CO_3 (3,3 g, 10,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para dar 6-cloro-N-(2-metoxietil)pirazin-2-amina (150 mg, 23,8 % de rendimiento) como aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,79 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,07 (br s, 1H), 3,54-3,60 (m, 4H), 3,39 (s, 3H).

Preparación 360

6-cloro-N-(2-metoxietil)-N-metilpirazin-2-amina

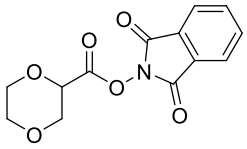


Se obtuvo 6-cloro-N-(2-metoxietil)-N-metilpirazin-2-amina como un aceite amarillo, 400 mg, 59,1 %

de rendimiento, a partir de 2,6-dicloropirazina y 2-metoxi-N-metiletano-1-amina, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 359. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,72 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 3,59 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,14 (s, 3H).

Preparación 361

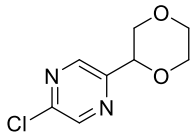
1,3-dioxoisoindolin-2-il 1,4-dioxano-2-carboxilato



Una mezcla de ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico (500 mg, 3,78 mmol), 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (625 mg, 3,83 mmol) y DMAP (50 mg, 0,409 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se añadió gota a gota N,N'-diisopropilcarbodiimida (500 mg, 3,96 mmol) durante 5 minutos y la reacción se agitó durante 2 horas a ta. La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 um y se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc) para dar (1,3-dioxoisoindolin-2-il) 1,4-dioxano-2-carboxilato (900 mg, 72,1 % rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8,05 - 7,94 (m, 4H), 4,98 (br d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,97 (br d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,71 (br d, *J* = 4,9 Hz, 3H).

Preparación 362

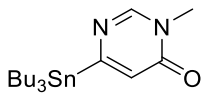
2-cloro-5-(1,4-dioxan-2-il)pirazina



Una mezcla de 2-bromo-5-cloro-pirazina (251,3 mg, 1,30 mmol), (1,3-dioxoisoindolin-2-il), 1,3-dioxoisoindolin-2-il 1,4-dioxano-2-carboxilato (Preparación 361, 300 mg, 0,909 mmol), 2-(2-piridil)piridina (30 mg, 0,192 mmol), $AgNO_2$ (80 mg, 0,471 mmol) y $NiCl_2$-dme (40 mg, 0,182 mmol) en DMF (6 mL) se electrolizó en un IKA Electrasyn a 12 mA durante 4 equiv. de electrones. La reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 um y se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc) para dar 2-cloro-5-(1,4-dioxan-2-il)pirazina como un sólido blanco (80 mg, 19,3 % de rendimiento). LCMS m/z = 201,0 $[M+H]^+$.

Preparación 363

3-metil-6-(tributilestannil)pirimidin-4(3H)-ona

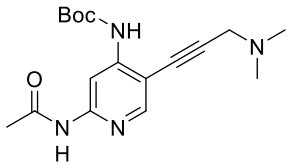


A una disolución de 6-cloro-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (1,0 g, 6,92 mmol) en tolueno (10 mL) se

añadió $Pd_2(dba)_3$ (633,5 mg, 0,691 mmol) y PCy_3 (485,0 mg, 1,73 mmol) a 25 °C. Se añadió lentamente $(Bu_3Sn)_2$ (8, 0 g, 13, 74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y luego se vertió en una disolución acuosa de KF. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se concentraron y el crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 1/1) para producir 3-metil-6-(tributilestannilo)pirimidin-4(3H)-ona (720 mg, 26,1 % de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS m/z = 401,1 $[M+H]^+$

Preparación 364

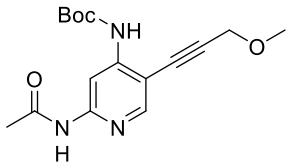
(2-acetamido-5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de carbamato de terc-butilo (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il) (Preparación 53, 1,0 g, 3,03 mmol) y N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (377,7 mg, 4,54 mmol) en DMF (10 mL) se añadió TEA (459,7 mg, 4,54 mmol), CuI (57,7 mg, 0,303 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (106,3 mg, 0,151 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla se trató con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 0/1) para dar (2-acetamido-5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (590,6 mg, 58,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Preparación 365

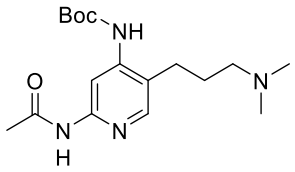
(2-acetamido-5-(3-metoxiprop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



(2-acetamido-5-(3-metoxiprop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo se obtuvo como un sólido amarillo, 605 mg, 62,6 % de rendimiento, a partir de terc-butilo (2 -acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato (Preparación 53) y 3-metoxiprop-1-ina, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 364. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,94 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Preparación 366

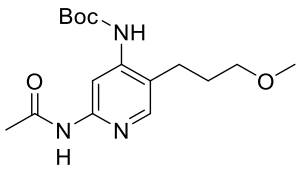
(2-acetamido-5-(3-(dimetilamino)propil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 364, 570,6 mg, 1,72 mmol) en THF (8 mL) se añadió Pd/C (182,7 mg, 0,172 mmol, 10 % de pureza). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h en H_2 (15 psi). La reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1 a 10/1) para dar (2-acetamido-5-(3-(dimetilamino)propil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (547,2 mg, 94,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,88 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 2,57-2,60 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,13-2,16 (m, 3H), 2,10-2,12 (m, 2H), 1,76-1,80 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Preparación 367

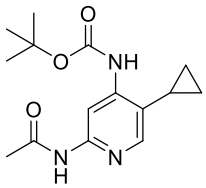
(2-acetamido-5-(3-metoxipropil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



Se obtuvo (2-acetamido-5-(3-metoxipropil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco, 532 mg, 90,4 %, a partir de (2-acetamido-5-(3-metoxiprop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 365), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 366. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,86 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,29-3,32 (m, 2H), 2,61-2,65 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Preparación 368

(2-acetamido-5-ciclopropilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

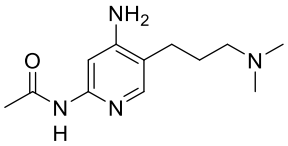


Un vial que contiene N-(2-acetamido-5-bromo-4-piridil)carbamato de terc-butilo (329 mg, 0,998 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (299 mg, 2,02 mmol), cataCXium A (74 mg, 0,205 mmol), se desgasificó KOAc (24 mg, 0,108 mmol) y Cs_2CO_3 (1,03 g, 3,16 mmol) en tolueno (4,5 mL) y agua (0,45 mL), luego se rellenó con N_2 y luego se calentó a 90 °C durante 17 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite®, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con (EtOAc al 20-85 % en heptano) para dar (2-acetamido-5-ciclopropilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (234 mg, 81 % de rendimiento) como un

sólido blanco. LCMS m/z = 292,1 $[M+H]^+$.

Preparación 369

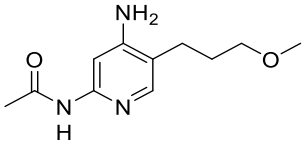
N-(4-amino-5-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-(3-(dimetilamino)propil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 366, 527,2 mg, 1,57 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se ajustó a pH 6 con $NH_3 \cdot H_2O$, la mezcla se concentró y se purificó por Prep-HPLC (Método D, 0-20 %) para dar N-(4-amino-5-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2-il)acetamida (345,2 mg, 80,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13,00 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,03-3,08 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,51-2,52 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,79-1,87 (m, 2H).

Preparación 370

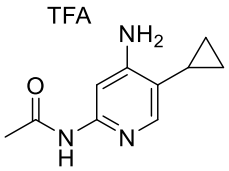
Clorhidrato de N-(4-amino-5-(3-metoxipropil)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-(3-metoxipropil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (preparación 367, 521,7 mg, 1,61 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 2 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 3 h. La reacción se concentró para dar clorhidrato de N-(4-amino-5-(3-metoxipropil)piridin-2-il)acetamida (425,6 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 224,1 $[M+H]^+$

Preparación 371

N-(4-amino-5-ciclopropilpiridin-2-il)acetamida

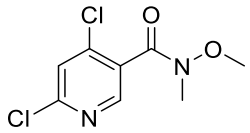


A un vial que contenía (2-acetamido-5-ciclopropilpiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 368, 234 mg, 0,804 mmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (0,6 mL, 7,8 mmol)y la reacción se agitó a 23 °C durante 19 h. La mezcla se diluyó con DCM y luego se neutralizó mediante la adición de 1,5 M de solución acuosa de K_2CO_3. Después de 15 minutos de agitación a 23 °C, la capa orgánica se separó y luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar N-(4-amino-5-ciclopropilpiridin-2-il)acetamida (131 mg, crudo). LCMS m/z = 192,1

$[M+H]^+$.

Preparación 372

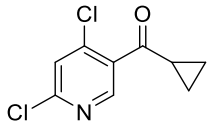
4,6-dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida



A una disolución de 4,6-ácido diclorónicotínico (25,0 g, 130 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina (13,9 g, 143,2 mmol) en THF (250 mL) se añadió TEA (19,5 g, 195,3 mmol) y EDCI (37,4 g, 195,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró, se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 15/1 a 3/1) sobre gel de sílice para dar 4,6-dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (5,4 g, 17,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 235,0 [M+H]

Preparación 373

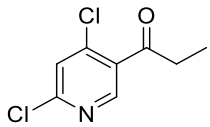
ciclopropil(4,6-dicloropiridin-3-il)metanona



A una disolución de 4,6-dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (Preparación 372, 1,0 g, 4,25 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota bromuro de ciclopropil magnesio (0,5 M, 51,1 mL) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla se inactivó a 0 °C con solución saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc = 15/1 a 5/1) sobre gel de sílice para dar ciclopropil(4,6-dicloropiridin-3-il)metanona (590 mg, 64,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z = 216,1 $[M+H]^+$

Preparación 374

1-(4,6-dicloropiridin-3-il)propan-1-ona

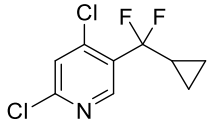


A una disolución de 4,6-ácido diclorónicotínico (2,0 g, 10,42 mmol) en THF (5 mL) se añadió bromuro de etilmagnesio (1 M, 39,58 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se inactivó con NH_4Cl (sat., 50 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró.

El crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 1/0 a 3/1) para dar 1-(4,6-dicloropiridin-3-il)propan-1-ona (458,3 mg, 21,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 204,0 $[M+H]^+$

Preparación 375

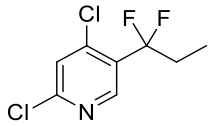
2,4-dicloro-5-(ciclopropildifluorometil)piridina



Una solución de ciclopropil(4,6-dicloropiridin-3-il)metanona (Preparación 373, 2,8 g, 12,87 mmol) en DAST (20,0 mL) se agitó a 80 °C durante 32 h. La mezcla se diluyó con H_2O (200 mL), se extrajo con DCM (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 100/1 a 20/1) para dar 2,4-dicloro-5-(ciclopropildifluorometil)piridina (900 mg, 29,4 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,52 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 1,71-1,83 (m, 1H), 0,81-0,85 (m, 2H), 0,71-0,75 (m, 2H).

Preparación 376

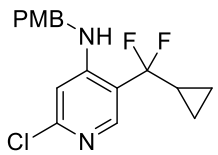
2,4-dicloro-5-(1,1-difluoropropil)piridina



A una disolución de 1-(4,6-dicloropiridin-3-il)propan-1-ona (Preparación 374, 458,0 mg, 2,24 mmol) en DCM (1 mL) se añadió DAST (3,7 g, 22,7 mmol) y el la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 7 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (PE) para dar 2,4-dicloro-5-(1,1-difluoropropil)piridina (352,2 mg, 69,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,27-2,37 (m, 2H), 1,01 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).

Preparación 377

2-cloro-5-(ciclopropildifluorometil)-N-(4-metoxibencil)piridin-4-amina

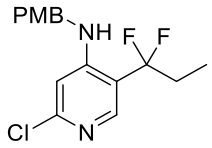


A una disolución de 2,4-dicloro-5-(ciclopropildifluorometil)piridina (Preparación 375, 600 mg, 2,52 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió $PMBNH_2$ (484,0 mg, 3,53 mmol) y TEA (510,1 mg, 5,04 mmol). y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se purificó mediante prep-HPLC

(Método P, Gradiente 45-75 %) para dar 2-cloro-5-(ciclopropildifluorometil)-N-(4-metoxibencil)piridin-4-amina (232,8 mg, 27,3 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z = 339,1 $[M+H]^+$

Preparación 378

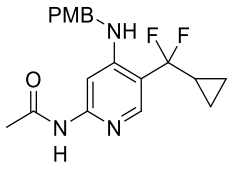
2-cloro-5-(1,1-difluoropropil)-N-(4-metoxibencil)piridin-4-amina



Se obtuvo 2-cloro-5-(1,1-difluoropropil)-N-(4-metoxibencil)piridin-4-amina como un sólido blanco, 111,3 mg, 38,5 % a partir de 2,4-dicloro-5-(1,1-difluoropropil)piridina (Preparación 376), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 377. LCMS m/z = 327,1 $[M+H]^+$

Preparación 379

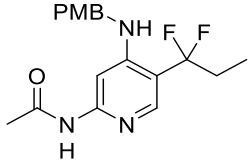
N-(5-(ciclopropildifluorometil)-4-((4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de 2-cloro-5-(ciclopropildifluorometil)-N-(4-metoxibencil)piridin-4-amina (Preparación 377, 50,0 mg, 0,148 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió acetamida (43,6 mg, 0,738 mmol), BrettPhos Pd G3 (13,4 mg, 14,8 umol) y Cs_2CO_3 (120,2 mg, 0,369 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min en N_2. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 1/0 a 1/2) para dar N-(5-(ciclopropildifluorometil)-4-((4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)acetamida (50,0 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 362,0 $[M+H]^+$

Preparación 380

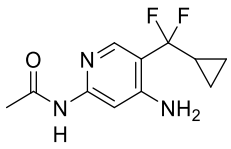
N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)acetamida, 120 mg, como un sólido amarillo claro, a partir de 2-cloro-5-(1,1-difluoropropil)-N-(4-metoxibencil)piridin-4-amina (Preparación 378) y acetamida, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 379. LCMS m/z = 350,1 $[M+H]^+$

Preparación 381

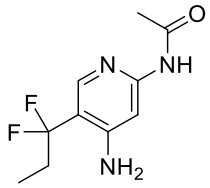
N-(4-amino-5-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de N-(5-(ciclopropildifluorometil)-4-((4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 379, 50,0 mg, 0,138 mmol) en MeCN (3 mL) y agua (0,3 mL) se añadió nitrato de amonio cérico (227,6 mg, 0,415 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se purificó por prep-HPLC (Método W, gradiente: 0-35 %) para dar N-(4-amino-5-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetamida (20,6 mg, 61,7% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 242,1 $[M+H]^+$

Preparación 382

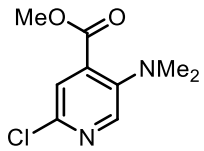
Trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(1,1-difluoropropil)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de N-(5-(1,1-difluoropropil)-4-((4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 380, 60,0 mg, 0,172 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC prep (PE/EtOAc = 1/2) para dar trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(1,1-difluoropropil)piridin-2-il)acetamida (32,5 mg, crudo) como un sólido blanco. LCMS m/z = 230,2 $[M+H]^+$

Preparación 383

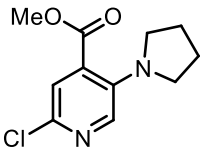
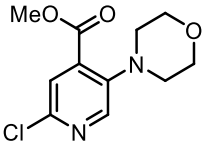
2-cloro-5-(dimetilamino)isonicotinato de metilo



A una disolución de 2-cloro-5-fluoroisonicotinato de metilo (1 g, 5,28 mmol) en DMSO (8 mL) se añadió clorhidrato de dimetilamina (473 mg, 5,80 mmol) y DIPEA (2,1 g, 15,83 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 33 %/PE) para proporcionar 2-cloro-5-(dimetilamino)isonicotinato de metilo como un aceite amarillo (960 mg, 84 %). LCMS m/z = 214,9 $[M+H]^+$.

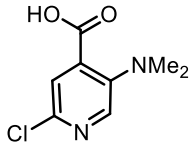
Preparación 384 a 385

Los compuestos I de la siguiente tabla se prepararon a partir de 2-cloro-5-fluoroisonicotinato de metilo y la amina apropiada usando un método análogo al descrito para la Preparación 383.

Preparación	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
384	2-cloro-5-(pirrolidin-1-il)isonicotinato de metilo  SM: pirrolidina LCMS m/z = 287,0 $[M+H]^+$.
385	2-cloro-5-morfolinoisonicotinato de metilo  SM: morfolina ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,16 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84-3,85 (m, 4H), 3,09-3,10 (m, 4H).

Preparación 386

2-cloro-5-(dimetilamino)ácido isonicotínico

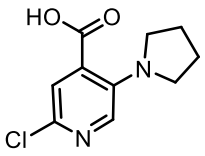
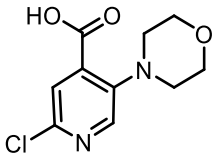


A una disolución de 2-cloro-5-(dimetilamino)isonicotinato de metilo (Preparación 383, 960 mg, 4,47 mmol) en H_2O (4 mL) y THF (12 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (321 mg, 13,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y purificó mediante prep-HPLC (Boston Green ODS 150 x 30 mm, 5 mm; 18-38 % MeCN/H_2O (TFA)) para dar 2-cloro-5-(ácido dimetilamino)isonicotínico como un sólido blanco (300 mg, 28 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 2,92(s, 6H).

Preparación 387 a 388

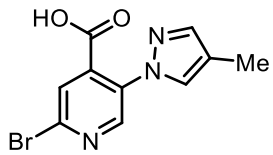
Los compuestos del título se prepararon a partir del éster correspondiente utilizando un método análogo al descrito para la Preparación 386.

Preparación	Nombre, Estructura, SM, Datos
387	2-cloro-5-(pirrolidin-1-il)ácido isonicotínico

	 SM: 2-cloro-5-(pirrolidin-1-il)isonicotinato de metilo (Preparación 384) LCMS m/z = 271,0 $[M+H]^+$.
388	2-cloro-5-ácido morfolinoisonicotínico  SM: 2-cloro-5-morfolinoisonicotinato de metilo (Preparación 385) ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8,34 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,78-3,75 (m, 4H), 3,15-3,18 (m, 4H).

Preparación 389

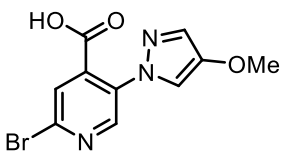
2-bromo-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)ácido isonicotínico

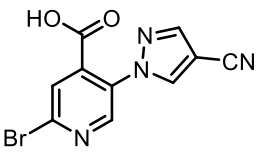
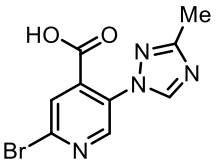
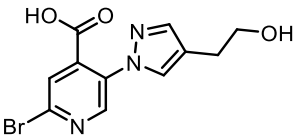


A una disolución de 2-bromo-5-fluoroisonicotinato de metilo (1,0 g, 4,27 mmol) en DMF (10 mL) se añadió 4-metil-1H-pirazol (1,0 g, 4,27 mmol) y Cs_2CO_3 (4,2 g, 12,82 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (200 mL) y el pH se ajustó a pH ~2 con HCl acuoso al 10 %. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (Método Y, Gradiente 12-42 %) para dar 2-bromo-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)ácido isonicotínico como un sólido blanco (220 mg, 18 %). LCMS m/z = 282,0 $[M+H]^+$.

Preparación 390 a 393

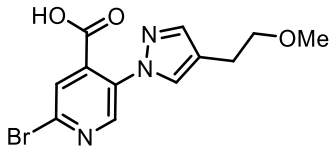
Los compuestos del título se prepararon a partir de 2-bromo-5-fluoroisonicotinato de metilo y el heterociclo apropiado utilizando un método análogo al descrito para la Preparación 389.

Preparación	Nombre/Estructura/SM/Datos
390	2-bromo-5-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)ácido isonicotínico  Het: 4-metoxi-1H-pirazol LCMS m/z = 300,0 $[M+H]^+$.

391	2-bromo-5-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)ácido isonicotínico  Het: 1H-pirazol-4-carbonitrilo LCMS m/z = 294,9 $[M+H]^+$
392	2-bromo-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)ácido isonicotínico  Het: 3-metil-1H-1,2,4-triazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 8,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 2,34 (s, 3H)
393	2-bromo-5-(4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)ácido isonicotínico  Het: 2-(1H-pirazol-4-il)etano-1-ol LCMS m/z = 312,1 $[M+H]^+$.

Preparación 394

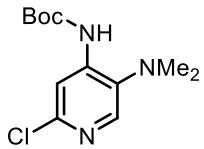
2-bromo-5-(4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il)ácido isonicotínico



El 2-bromo-5-(4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il)ácido isonicotínico se obtuvo como un sólido blanco, 800 mg, 96 %, a partir de 2-bromo-5-(4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico (Preparación 393) y MeI, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 293. LCMS m/z = 326,1 $[M+H]^+$.

Preparación 395

(2-cloro-5-(dimetilamino)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

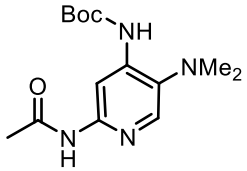


Se añadieron Et_3N (756 mg, 7,48 mmol) y DPPA (2,1 g, 7,48 mmol) a una disolución de 2-cloro-5-

(dimetilamino)ácido isonicotínico (Preparación 386, 750 mg, 3,74 mmol) en t-BuOH (10 mL) y se agitó a 90 °C durante 3 h en N_2. La reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para dar (2-cloro-5-(dimetilamino)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (1 g, 98 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 2,69 (s, 6H), 1,55 (s, 9H).

Preparación 396

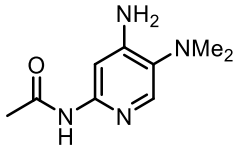
(2-acetamido-5-(dimetilamino)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-cloro-5-(dimetilamino)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 395, 1 g, 3,68 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió acetamida (1,5 g, 25,8 mmol), Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,36 mmol), Xantphos (852 mg, 1,47 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (337 mg, 0,37 mmol) y la reacción se agitó a 100 ^oC durante 16 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Método T, gradiente 18-38 %) para proporcionar (2-acetamido-5-(dimetilamino)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (300 mg, 28 %). LCMS m/z = 295,2 $[M+H]^+$.

Preparación 397

Clorhidrato de N-(4-amino-5-(dimetilamino)piridin-2-il)acetamida



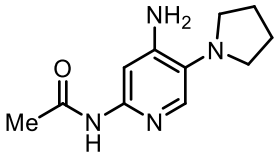
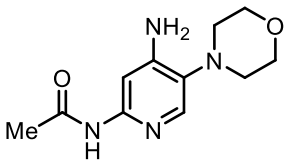
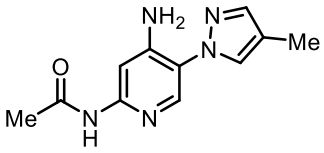
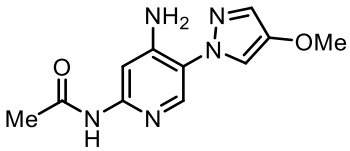
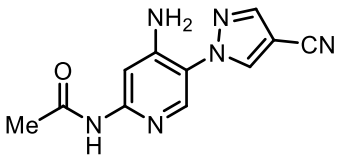
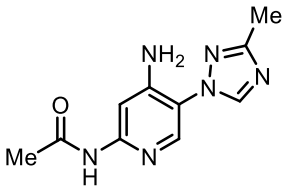
.HCl

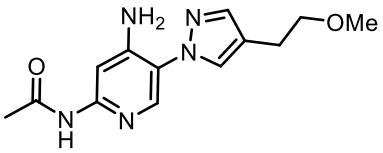
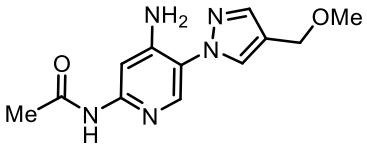
A una disolución de (2-acetamido-5-(dimetilamino)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 396, 120 mg, 0,41 mmol) en DCM (2 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 0,4 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se concentró para dar clorhidrato de N-(4-amino-5-(dimetilamino)piridin-2-il)acetamida como un sólido amarillo (110 mg). LCMS m/z = 195,1 $[M+H]^+$.

Preparación 398 a 405

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del ácido carboxílico apropiado, siguiendo una síntesis de 3 pasos similar a la descrita para la síntesis de la Preparación 397

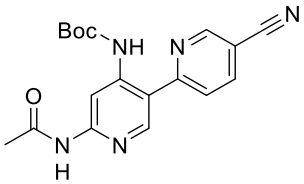
Preparación	Nombre, Estructura, SM, Datos
398	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)acetamida

	 .HCl SM: 2-cloro-5-(pirrolidin-1-il)ácido isonicotínico (Preparación 387) LCMS m/z = 221,2 $[M+H]^+$.
399	Clorhidrato de N-(4-amino-5-morfolinopiridin-2-il)acetamida  .HCl SM: 2-cloro-5-ácido morfolinoisonicotínico (Preparación 388) LCMS m/z = 237,0 $[M+H]^+$.
400	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  .HCl SM: ácido 2-bromo-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico (Preparación 389) LCMS m/z = 232,2 $[M+H]^+$.
401	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  .HCl SM: ácido 2-bromo-5-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico (Preparación 390)
402	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  .HCl SM: ácido 2-bromo-5-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)isonicotínico (Preparación 391) ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8,69 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).
403	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  .HCl

	SM: 2-bromo-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)ácido isonicotínico (Preparación 392) LCMS m/z = 233,1 $[M+H]^+$.
404	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  .HCl SM: 2-bromo-5-(4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il)ácido isonicotínico (Preparación 394) LCMS m/z = 276,0 $[M+H]^+$.
405	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(4-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  .HCl SM: 2-bromo-5-(4-(2-metoximetil)-1H-pirazol-1-il)ácido isonicotínico LCMS m/z = 262,1 $[M+H]^+$.

Preparación 406

(6'-acetamido-5-ciano-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo

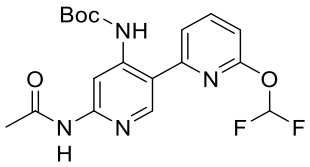
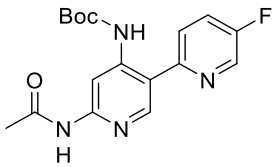
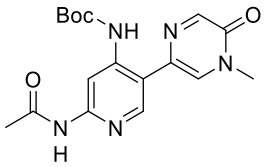
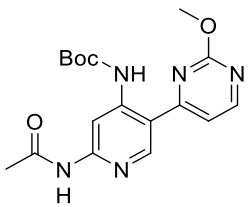


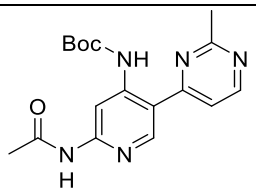
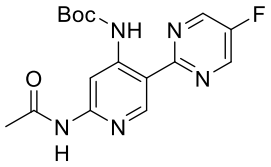
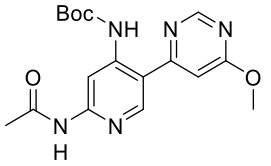
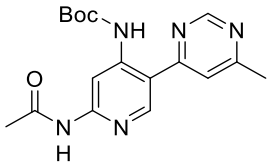
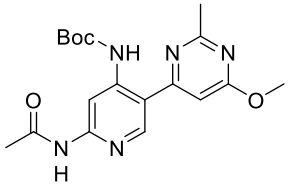
A una disolución de (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53, 1,0 g, 3,03 mmol) en MeOH (25 mL), tolueno (25 mL) y agua (10 mL) se añadió 6-bromonicotinonitrilo (554,3 mg, 3,03 mmol), $(BPin)_2$ (1,5 g, 6,06 mmol), $Pd(OAc)_2$ (136,0 mg, 0,606 mmol), CsF (2,8 g, 18,17 mmol) y bis(1-adamantilo)-butil-fosfano (434,4 mg, 1,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 0/1 a 1/2) para dar (6'-acetamido-5-ciano-[2,3'-bipiridin]-4'-ilo)carbamato de terc-butilo (147,0 mg, 13,7% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 11,39 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,94 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07-8,10 (m, 1H), 7,87 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

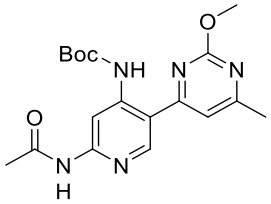
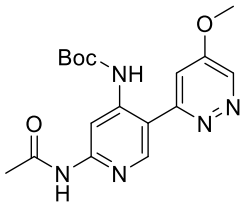
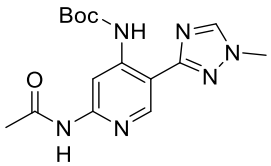
Preparación 407 a 419

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53) y el heterociclo halo apropiado, siguiendo un

procedimiento similar al descrito en la Preparación 406.

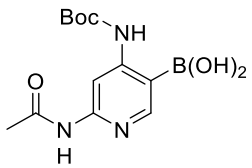
Preparación No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
407	(6'-acetamido-6-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-cloro-6-(difluorometoxi)piridina. 110 mg, 50,1 % como un sólido blanco. LCMS m/z = 395,2 $[M+H]^+$
408	(6'-acetamido-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-fluoropiridina 120 mg, 38,1 % como sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,35 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,67-8,72 (m, 2H), 8,10-8,15 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).
409	(2-acetamido-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 5-bromo-1-metilpirazina-2(1H)-ona 446 mg, 41,0 % como un sólido marrón. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,52 (s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).
410	(2-acetamido-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 4-cloro-2-metoxipirimidina *prep*-HPLC (Método X, Gradiente 25-55 %). 275,0 mg, 25,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 360,1 $[M+H]^+$
412	(2-acetamido-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

	 SM: 4-cloro-2-metoxipirimidina 220 mg, 42,3 % de rendimiento, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$**)** δ: ppm 12,37 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).
413	(2-acetamido-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 2-bromo-5-fluoropiridina 550 mg, 65,4 % como sólido amarillo. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 11,57 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 8,70 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).
414	(2-acetamido-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 4-cloro-6-metoxipirimidina 300 mg, 55,1 % como un sólido blanco. LCMS m/z = 360,1 $[M+H]^+$
415	(2-acetamido-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 4-cloro-6-metilpirimidina 156 mg, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 344,3 $[M+H]^+$
416	(2-acetamido-5-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 4-cloro-6-metoxi-2-metilpirimidina 280 mg, 49,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,24 (s, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,88 (s,

	1H), 4,01 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).
417	(2-acetamido-5-(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 4-cloro-2-metoxi-6-metilpirimidina 350 mg, 31,0 % como un sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 9,23 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
418	(2-acetamido-5-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 3-cloro-5-metoxipiridazina LCMS m/z = 360,1 [M+H]+
419	(2-acetamido-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: 3-bromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol 350 mg, 69,5 % como sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,11 (br s, 1H), 8,04 (br s, 1H), 7,93 (d, J=4,4 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Preparación 420

(6-acetamido-4-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)ácido borónico

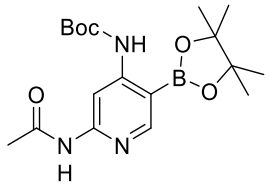


A una disolución de (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53, 500 mg, 1,51 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió $(BPin)_2$ (769,1 mg, 3,03 mmol), KOAc (297,2 mg, 3,03 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (110,8 mg, 0,151 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 1 h bajo N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar (6-acetamido-4-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)ácido borónico (600 mg, crudo) como un sólido marrón. LCMS m/z

= 296,1 $[M+H]^+$

Preparación 421

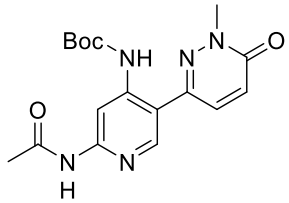
(2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53, 2 g, 6,1 mmol) en dioxano (60 mL) se añadió KOAc (1,2 g, 12,1 mmol), XPhos Pd G3 (512,7 mg, 0,606 mmol) y $(BPin)_2$ (1,5 g, 6,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h bajo N_2. La mezcla se concentró para dar (2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (6 g, crudo), que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Preparación 422

(2-acetamido-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

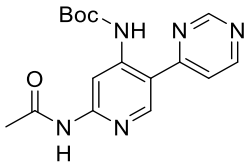
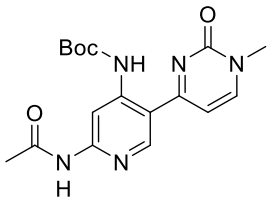
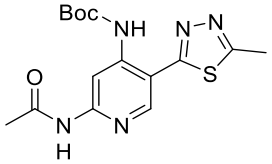
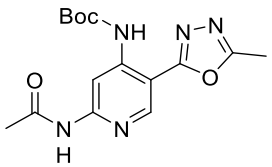


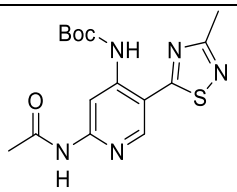
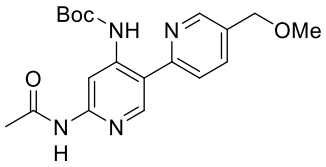
A una disolución de (2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 421, 3,7 g, 2,0 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (8 mL) se añadió 6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (340,3 mg, 2,4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (160,2 mg, 0,196 mmol) y K_2CO_3 (542,2 mg, 3,9 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se repartió entre H_2O (15 mL) y EtOAc (15 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, EtOAc) para dar (2-acetamido-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (335 mg, 39,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 360,0 $[M+H]^+$

Preparación 423 a 428

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de (2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 421) o (6-acetamido-4-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 420) y el haloheterociclo apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 422.

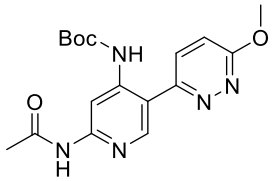
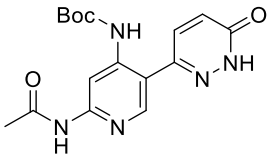
Preparación	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos

No.	
423	(2-acetamido-5-(pirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: Preparación 420 y bromhidrato de 4-bromopirimidina sólido amarillo, 300 mg. LCMS m/z = 330,1 $[M+H]^+$
424	(2-acetamido-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: Preparación 421 y 4-cloro-1-metilpirimidin-2(1H)-ona (150 mg, 39,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm: 9,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
425	(2-acetamido-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: Preparación 421 y 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (150 mg, 54,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 11,04 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).
426	(2-acetamido-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo  SM: Preparación 421 y 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (100 mg, 28,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 10,32 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).
427	(2-acetamido-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

	 SM: Preparación 421 y 25bromo-3-metil-1,2,4-tiadiazol (88,5 mg, 47,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,21 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).
428	(6'-acetamido-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo  SM: Preparación 420 y 2-bromo-5-metoximetilpiridina (4,4 g, 55,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,04 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92-7,94 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Preparación 429

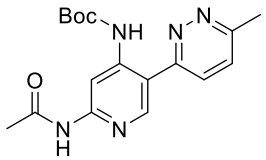
(2-acetamido-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo y (2-acetamido-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato

A una disolución de (6-acetamido-4-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 420, 300 mg, 1,02 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se añadió 3-bromo-6-metoxipiridazina (288 mg, 1,52 mmol), Pd(dppf)Cl_{l2}·DCM (83 mg, 0,10 mmol), K_2CO_3 (281 mg, 2,03 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-66 % EtOAc/PE) para dar una mezcla de (2-acetamido-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo y (2-acetamido-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (180 mg, 49 %) que se usó en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Preparación 430

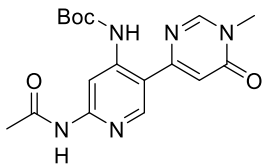
(2-acetamido-5-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



Un vial que contiene (2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 421, 378 mg, 1,0 mmol), 3-bromo-6-metil-piridazina (173 mg, 1,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$: DCM (12 mg, 15 umol) y K_3PO_4 (646 mg, 3,0 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (0,4 mL) se desgasificó, luego se rellenó con N_2 y se calentó a 90 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a ta y luego se filtró a través de un tapón de Celite®, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (EtOAc al 15-100 % en heptano) para dar (2-acetamido-5-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 343,9 $[M+ H]^+$.

Preparación 431

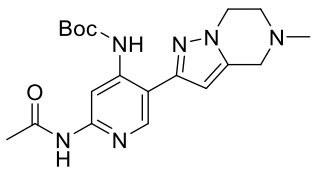
(2-acetamido-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 3-metil-6-(tributilestannil)pirimidin-4(3H)-ona (Preparación 363, 500 mg, 1,51 mmol) y (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53, 604,5 mg, 1,51 mmol) en DMF (5 mL) se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (53,2 mg, 0,076 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h en N_2. La mezcla se inactivó con KF (20 mL) ac., diluido con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 1/0 a 10/1) sobre gel de sílice para dar (2-acetamido-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin- 4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (220 mg, 40,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 360,1 $[M+H]^+$

Preparación 432

(2-acetamido-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

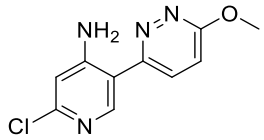


Un vial que contiene 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 331,

439 mg, 2,03 mmol), (2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 421, 1,15 g, 3,05 mmol), SPhos-Pd-G3 (157,4 mg, 0,202 mmol), y K_3PO_4 (1,5 M solución acuosa, 4,1 mL, 6,15 mmol) en 2-MeTHF (8 mL) se desgasificó y luego se rellenó con N_2 y luego se calentó a 75 °C. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a ta, luego se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc y el filtrado se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:EtOH en heptano al 20-100 % 3:1) para producir (2-acetamido-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 387,2 $[M+H]^+$.

Preparación 433

2-cloro-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-amina

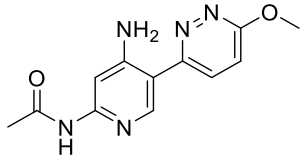


Una mezcla de 2-cloropiridin-4-amina (1 g, 7,78 mmol), 2-MeTHF (10 mL) y HBPin (1,20 g, 9,38 mmol) se calentó a 90 °C durante 2 h en un reactor MW. La reacción se enfrió a ta, se ventiló, $(BPin)_2$ (1 g, 3,94 mmol), (1Z,5Z)-ciclooctа-1,5-dieno;2,4-dimetil-BLAHbiciclo[1.1.0]butano (50 mg, 75,43 mmol) y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (50 mg, 211,59 mmol) y la reacción se selló y calentó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (5 mL), la mezcla se agitó durante 15 minutos y se burbujeó con N_2.

K_3PO_4 (3,30 g, 15,56 mmol), $Pd(OAc)_2$ (45 mg, 0,20 mmol), PCy_3 (110 mg, 0,392 mmol) y 3-cloro-6-metoxi-piridazina (2 g, 13,84 mmol) ,la reacción luego se selló y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (5 mL) y EtOAc (5 mL), y la mezcla bifásica se filtró a través de Celite®, enjuagando con 10 mL de EtOAc. El sólido crudo se suspendió en MeOH (30-40 mL) y se pasó a través de Celite®, dejando sólidos negros residuales. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se recristalizó en IPA caliente para dar 2-cloro-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-amina (1,25 g, 67,9 % de rendimiento). LCMS m/z = 236,9 $[M+H]^+$.

Preparación 434

N-(4-amino-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida

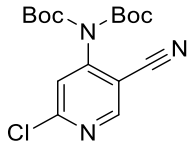


Una mezcla de 2-cloro-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-amina (Preparación 433, 1,25 g, 5,28 mmol), acetamida (1,60 g, 27,04 mmol), Cs_2CO_3 (5,32 g, 16,34 mmol) y BrettPhos Pd G3 (100 mg, 0,110 mmol) en 2-MeTHF (5 mL) se agitó a 95 °C durante la noche. Se añadió más BrettPhos Pd G3 (100 mg, 0,110 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción enfriada

se diluyó con agua (10 mL) y se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró a través de papel de filtro, se enjuagó con EtOAc (10 mL) y se secó al vacío para dar N-(4-amino-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (550 mg, 40,16 % de rendimiento). LCMS m/z = 260,0 $[M+H]^{+}$.

Preparación 435

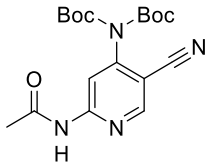
(terc-butoxicarbonil)(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de 4-amino-6-cloronicotinonitrilo (600 mg, 3,91 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (1,09 mL, 7,81 mmol), Boc_2O (3,4 g, 15,63 mmol) y DMAP (47,7 mg, 0,391 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc=3/1) para dar (terc-butoxicarbonil)(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,1 g, 76,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 9,06 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 1,40 (s, 18H).

Preparación 436

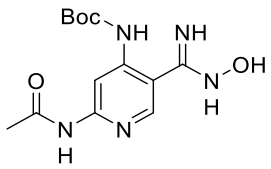
(2-acetamido-5-cianopiridin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (terc-butoxicarbonil)(2-cloro-5-cianopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 435, 1,1 g, 2,97 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió acetamida (876,5 mg, 14,84 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (271,8 mg, 0,297 mmol), Xantphos (343,4 mg, 0,594 mmol) y K_2CO_3 (820,3 mg, 5,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 4 h bajo N_2. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc=1/1) para dar (2-acetamido-5-cianopiridin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo (800 mg, 71,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 11,2 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,40 (s, 18H).

Preparación 437

(2-acetamido-5-(N-hidroxicarbamimidoil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

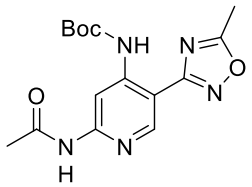


A una disolución de (2-acetamido-5-cianopiridin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo

(Preparación 436, 790 mg, 2,10 mmol) en EtOH (12 mL) se añadió $NH_2OH.HCl$ (291,7 mg, 4,20 mmol) y TEA (585 uL, 4,20 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc=1/1) para dar (2-acetamido-5-(N-hidroxicarbamimidoil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (400 mg, 61,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 10,91 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Preparación 438

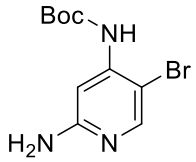
(2-acetamido-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una disolución de (2-acetamido-5-(N-hidroxicarbamimidoil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 437, 350 mg, 1,13 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 1,1-dimetoxi- N,N-dimetiletano-1-amina (753,5 mg, 5,66 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para dar (2-acetamido-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 79,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 10,69 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Preparación 439

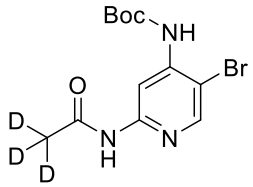
(2-amino-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A un matraz que contenía (2-(acetamido-2,2,2-d3)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,2 g, 4,7 mmol) en MeCN (12 mL) se añadió NBS (873 mg, 4,91 mmol) en porciones a 23 °C. Después de 5 min, la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y luego se lavó una vez con $NaHCO_3$acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EtOAc al 5-50 % en heptano) para dar (2-amino-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (729,2 mg, crudo). LCMS m/z = 287,9 $[M+ H]^+$.

Preparación 440

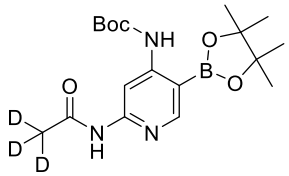
(2-(acetamido-2,2,2-d3)-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A un vial que contenía (2-amino-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 439, 729 mg, 2,53 mmol) en THF anhidro (8 mL) se añadió DIPEA (1,4 ml, 8,04 mmol) gota a gota a <-15 °C. Después de 5 min, se añadió gota a gota cloruro de 2,2,2-trideuterioacetilo (209 mg, 2,6 mmol) a la solución homogénea fría. Una vez completada la adición, la reacción se calentó a 23 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc y se enjuagó con $NaHCO_3$acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con (EtOAc al 5-60 % en heptano) para producir un sólido blanco como (2-(acetamido-2,2,2-d3)-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (206 mg, 25 % de rendimiento). LCMS m/z = 332,9 $[M+H]^+$.

Preparación 441

(2-(acetamido-2,2,2-d3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

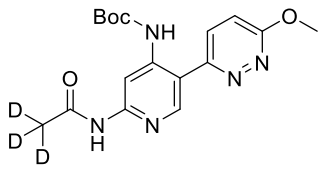


El (2-(acetamido-2,2,2-d3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo se obtuvo a partir del (2-(acetamido-2,2,2-d3)-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo.

(Preparación 440), siguiendo el método descrito en la Preparación 421.

Preparación 442

(2-(acetamido-2,2,2-d3)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

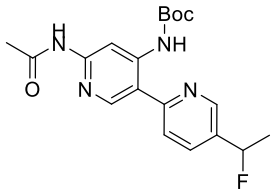


Un vial que contiene terc-butil (2-(acetamido-2,2,2-d3)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato (Preparación 441, 312 mg, 0,820 mmol), 3-cloro-6-metoxi-piridazina (78 mg, 0,542 mmol), KOAc (13 mg, 60 umol), PCy_3 (36 mg, 0,129 mmol), y K_2CO_3 (1,5 M, 1,1 mL) en dioxano (4 mL) se desgasificó, luego se rellenó con N_2, luego se calentó a 95 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de un tapón de Celite®, aclarando con

EtOAc. El filtrado orgánico combinado se concentró *al vacío* y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó con (EtOAc al 25-95 % en heptano) para producir un sólido blanquecino como (2-(acetamido-2,2 ,2-d3)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (124 mg, 64 % de rendimiento) LCMS m/z = 363,1 $[M+ H]^+$.

Preparación 443

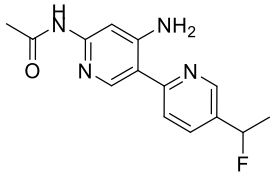
(6'-acetamido-5-(1-fluoroetil)-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de (2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 421, 500 mg, 0,663 mmol), 2-bromo-5-(1-fluoroetil)piridina (Preparación 183, 159 mg, 0,994 mmol), $Pd(PCy_3)_2$ (44 mg, 66 µmol) y K_2CO_3 ac. (2 M, 1,99 mmol, 994 µL) se calentó en dioxano (5 mL) a 100 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se purificó directamente sobre gel de sílice (0-70 % de EtOAc-EtOH 3:1 con 2 % de NH_4OH en heptano) para dar (6'-acetamido-5-(1-fluoroetil)-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo (105 mg, 42 % de rendimiento). LCMS m/z = 375 $[M+H]^+$

Preparación 444

Clorhidrato de N-(4'-amino-5-(1-fluoroetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

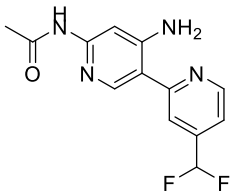
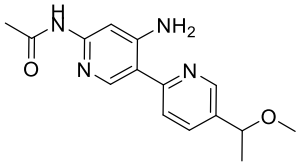
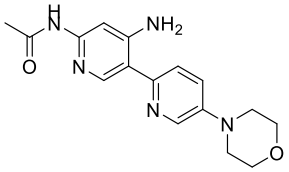
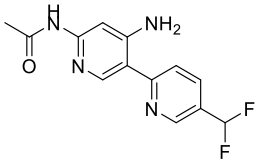
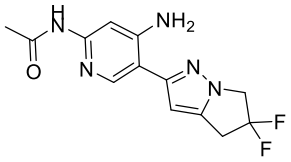


A una disolución de (6'-acetamido-5-(1-fluoroetil)-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 443, 100 mg, 267 µmol) en DCM (2 mL), se añadió HCl (4 M, 1,34 mmol, 334 µL) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar clorhidrato de N-(4'-amino-5-(1-fluoroetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (crudo). LCMS m/z = 275$[M+H]^+$

Preparaciones 445 a 449

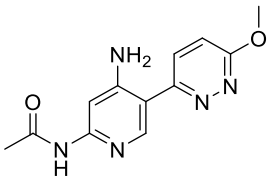
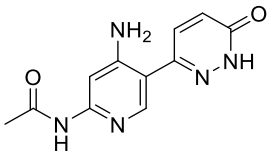
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de (2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 421) y halopiridina apropiada, siguiendo una síntesis en 2 pasos similar a la descrita para la Preparación 444.

Preparación No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
445	Clorhidrato de N-(4'-amino-4-(difluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

	 SM: 2-bromo-4-(difluorometil)piridina LCMS m/z = 279 $[M+H]^+$
446	Clorhidrato de N-(4'-amino-5-(1-metoxietil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  SM: 2-bromo-5-(1-metoxietil)piridina (Preparación 184). LCMS m/z =287 $[M+H]^+$
447	Clorhidrato de N-(4'-amino-5-morfolino-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  SM: 4-(6-bromopiridin-3-il)morfolina LCMS m/z = 314 $[M+H]^+$
448	Clorhidrato de N-(4'-amino-5-(difluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  SM: 2-bromo-5-(difluorometil)piridina LCMS m/z = 279 $[M+H]^+$
449	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(5,5-difluoro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-bromo-5,5-difluoro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol LCMS m/z = 294 $[M+H]^+$

Preparación 450

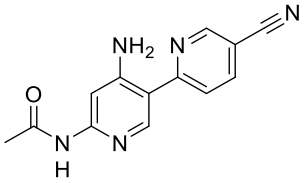
Clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida y clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida.

A una disolución de una mezcla de (2-acetamido-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo y (2-acetamido-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 429, 180 mg, 0,50 mmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 0,2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar una mezcla de N-(4-amino-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida y N-(4-amino-5-(6 -oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco (150 mg, sal HCl)

Preparación 451

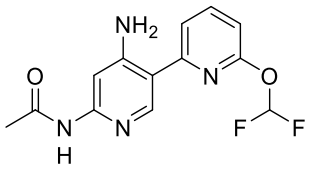
Clorhidrato de N-(4'-amino-5-ciano-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

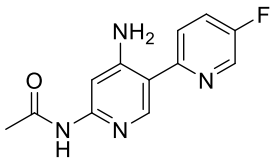
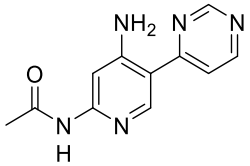
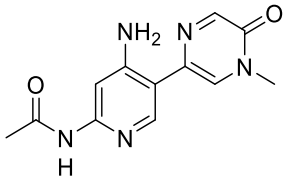
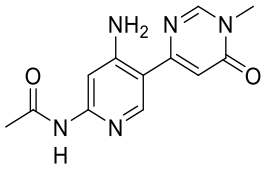
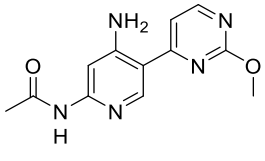


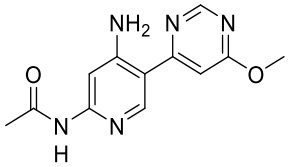
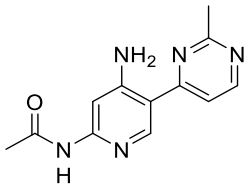
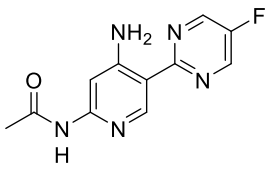
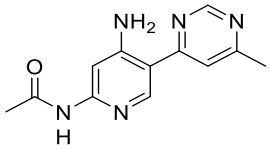
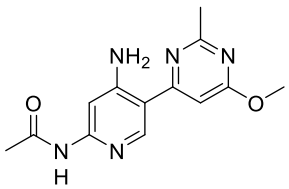
A una disolución de (6'-acetamido-5-ciano-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 406, 147,0 mg, 0,416 mmol) en DCM (1,0 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 2,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar clorhidrato de N-(4'-amino-5-ciano-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (130,0 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 254,2 $[M+H]^+$

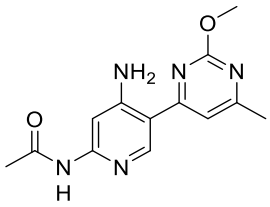
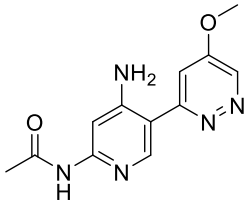
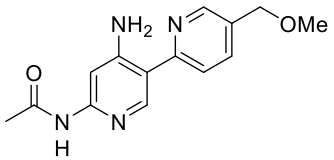
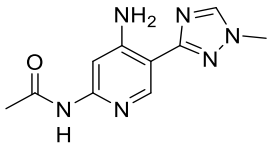
Preparación 452 a 470

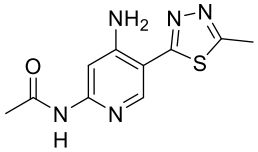
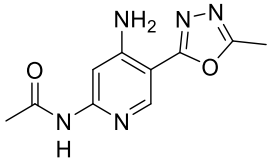
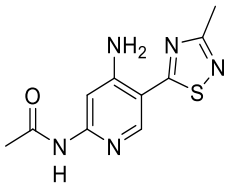
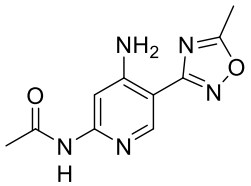
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de la amina protegida adecuada, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 451.

Preparación No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
452	Clorhidrato de N-(4'-amino-6-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  SM: (6'-acetamido-6-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 407) 160 mg, sólido blanco. LCMS m/z = 295,1 $[M+H]^+$
453	Clorhidrato de N-(4'-amino-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

	 SM: (6'-acetamido-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 408) LCMS m/z = 247,1 [M+H]+
454	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(pirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 423) 150 mg, sólido blanco. LCMS m/z = 230,1 $[M+H]^+$
455	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 409) 203 mg, como sólido amarillo.
456	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 431) 140 mg, como sólido blanco. LCMS m/z = 260,1 $[M+H]^+$
457	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

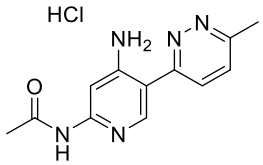
	(Preparación 410) 250,0 mg, como un sólido blanco. LCMS m/z = 260,1 $[M+H]^+$
458	N-(4-amino-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 414)
459	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 412) 120 mg como un sólido amarillo. LCMS m/z = 244,1 $[M+H]^+$
460	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 413) 320 mg como un sólido amarillo. LCMS m/z = 248,2 $[M+H]^+$
461	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 415) 60 mg, como un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z = 244,1 $[M+H]^+$
462	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-

	butilo (Preparación 416) 200 mg, como un sólido blanco. LCMS m/z = 274,1 $[M+H]^+$
463	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 417) 240 mg, como sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ: ppm 8,45 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).
464	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 418) LCMS m/z = 260,2 [M+H]+
465	Clorhidrato de N-(4'-amino-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  SM: (6'-acetamido-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 428) 17,2 g, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 273,2 $[M+H]^+$
466	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 419) 210 mg como sólido amarillo. LCMS m/z = 232,9 $[M+H]^+$
467	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida

	 SM: (2-acetamido-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 425) 90 mg, sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 8,66 (br s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
468	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 426) 70 mg, sólido amarillo.
469	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 427) 62,8 mg como sólido blanco. LCMS m/z = 250,2 $[M+H]^+$
470	Clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: (2-acetamido-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 438) 210 mg, crudo. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 12,00 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Preparación 471

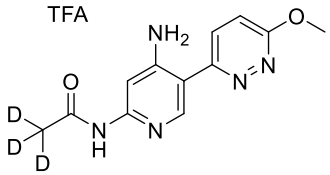
Clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida



Una solución de (2-acetamido-5-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 430, 160 mg, 0,465 mmol) en dioxano (4 mL) y HCl (4 M en dioxano, 1 mL) se agitó durante 1 h, luego la mezcla heterogénea se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 días. La reacción se enfrió a ta y luego se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró, la torta del filtro se enjuagó con EtOAc para proporcionar un sólido tostado como clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (161 mg). LCMS m/z = 243,9 $[M+ H]^+$.

Preparación 473

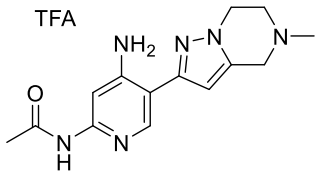
Trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida-2,2,2-d3



A un vial que contiene (2-(acetamido-2,2,2-d3)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 442, 124 mg, 0,343 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,2 mL, 2,61 mmol) y la reacción se agitó a 23 °C durante 23 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida-2,2,2-d3 como un residuo blanquecino (132 mg, crudo). LCMS m/z = 263,1 $[M+H]^+$.

Preparación 474

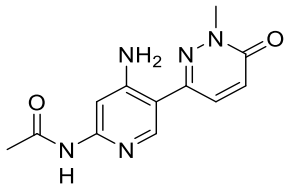
Trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida como un aceite de naranja de (2-acetamido-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 432) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 473. LCMS m/z = 287,1 $[M+ H]^+$.

Preparación 475

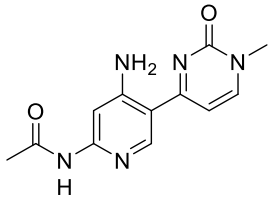
N-(4-amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 422, 160 mg, 0,445 mmol) en HFiPA (2 mL) se añadió TFA (595,6 mg, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se inactivó lentamente con amoníaco hasta pH=7~8. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante Prep-HPLC (Método B, 3-30 %) para dar N-(4-amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (80 mg, 69,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 260,1 $[M+H]^+$

Preparación 476

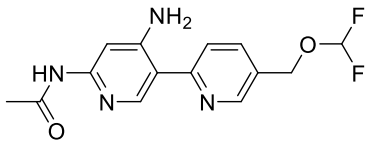
Trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 424, 120 mg, 0,33 mmol) en HFIPA (3 mL) se añadió TFA (0,6 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (120 mg, crudo) como un sólido blanco. LCMS m/z = 260,2 $[M+H]^+$

Preparación 477

Clorhidrato de N-(4'-amino-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

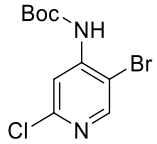


Una mezcla de terc-butil (2-acetamido-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)carbamato (Preparación 421, 500 mg, 0,663 mmol), 2-cloro-5-((difluorometoxi)metil)piridina (Preparación 182, 192 mg, 0,994 mmol), $Pd(PCy_3)_2$ (44 mg, 66 µmol) y K_2CO_3 ac. (2 M, 1,99 mmol, 0,994 mL) en dioxano (5,0 mL) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se filtró, el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y luego con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-70 % EtOH 3:1 con NH_4OH al 2 % en heptano) para dar (6'-acetamido-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-4'-il)carbamato (91 mg) (m/z: [M+H]+ = 409) como un polvo blanco que luego se disolvió en DCM (5,0

mL). Luego se añadió HCl (4 M, 4,00 mmol, 1,00 mL) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró *al vacío* y el producto se secó al vacío para dar clorhidrato de N-(4'-amino-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (81 mg). LCMS m/z = $[M+H]^+$

Preparación 478

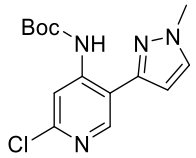
(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de 5-bromo-2-cloropiridin-4-amina (20 g, 96,41 mmol) en DCM (150 mL) se añadió TEA (29,27 g, 289,2 mmol), Boc_2O (25,25 g, 115,7 mmol) y DMAP (1,18 g, 9,64 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía (PE/EtOAc = 5/1 a 2/1) para producir (5-bromo-2-cloropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (21 g, 70,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 1,57 (s, 9H).

Preparación 479

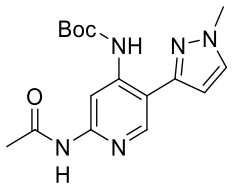
(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de (5-bromo-2-cloropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 478, 16 g, 52,0 mmol) en dioxano (200 mL) y agua (20 mL) se añadió 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10,82 g, 52,0 mmol), K_3PO_4 (5,52 g, 26,0 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (3,81 g, 5,20 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 12 h en N_2. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se diluyó con agua (200 mL). La disolución resultante se extrajo con EtOAc (150 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar (2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (8,6 g, 53,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,87 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

Preparación 480

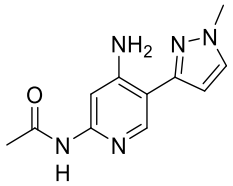
(2-acetamido-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una mezcla de (2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 479, 8,6 g, 27,9 mmol) en dioxano (150 mL) se añadió acetamida (3,29 g, 55,71 mmol), Cs_2CO_3 (27,23 g, 83,7 mmol), Xantphos (3,22 g, 5,57 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (2,55 g, 2,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla enfriada se concentró *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (100 mL). La disolución resultante se extrajo con EtOAc (80 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1 a 0/1) para dar (2-acetamido-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (7 g, 75,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Preparación 481

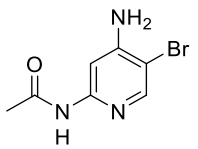
N-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida



A una mezcla de (2-acetamido-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 480, 6 g, 18,11 mmol) en DCM (50 mL) se añadió TFA (23,6 mL) y la reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se diluyó con agua, luego se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH a 11. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por Prep-HPLC (Método A, Gradiente 15-45 %) para dar N-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (2 g, 47,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 232,2 $[M+H]^+$

Preparación 482

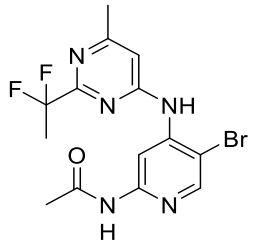
Clorhidrato de N-(4-amino-5-bromopiridin-2-il)acetamida



A una disolución de (2-acetamido-5-bromopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 53, 10 g, 30,29 mmol) en DCM (80 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 15 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de N-(4-amino-5-bromopiridin-2-il)acetamida (9,0 g, crudo) como un sólido blanco. LCMS m/z = 229,9 $[M+H]^+$

Preparación 483

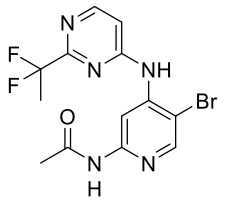
N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-bromopiridin-2-il)acetamida (Preparación 482, 5 g, 18,76 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 3,97 g, 20,64 mmol), Xantphos (1,09 g, 1,88 mmol), K_3PO_4 (7,96 g, 37,52 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,72 g, 1,88 mmol)) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío*. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (55 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (55 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc=1/0 a 1/2) para dar N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin- 4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (4,56 g, 62,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 10,52 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (t, *J*=19,0 Hz, 3H).

Preparación 484

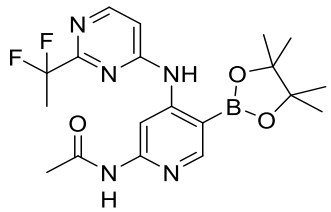
N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(5-Bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 1,93 g, 69,1 % de rendimiento, a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-bromopiridin-2-il)acetamida (Preparación 482) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 483. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 10,59 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,25 (d, J=6,0 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (t, J=19,2 Hz, 3H).

Preparación 485

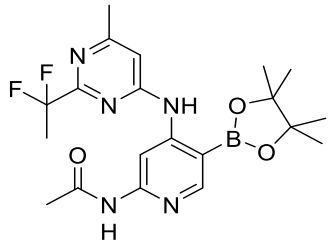
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida



A un vial para microondas, se añadieron N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 484, 500 mg, 1,34 mmol), KOAc (527 mg, 5,37 mmol) y $(BPin)_2$ (750 mg, 2,96 mmol) , seguido de 2-MeTHF (12 mL). En un vial diferente, se suspendieron XPhos (64 mg, 134 µmol) y $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 67 µmol) en 2-MeTHF (4 mL) y ambos viales se agitaron durante 30 min en N_2. La disolución de catalizador se añadió al primer vial y la reacción se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un tapón de Celite®, aclarando con 2-MeTHF. El filtrado se concentró y se diluyó con MeCN. El sólido formado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida en crudo (920 mg).

Preparación 486

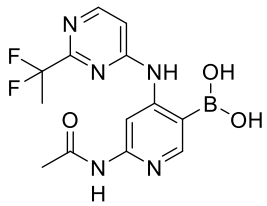
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida



El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 15, comenzando con N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 483) para dar el compuesto del título como un crudo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS m/z = 352 $[M+H]^+$ (ácido borónico)

Preparación 487

(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico

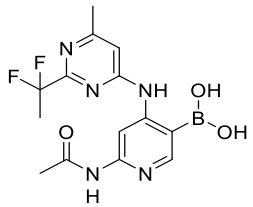


A una disolución de N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 484, 1,0 g, 2,69 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió $(BPin)_2$ (1,71 g, 6,72 mmol), cataCXiumA Pd G3 (195,7 mg, 0,269 mmol), KOAc (1,05 g, 10,75 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (3,2 g, crudo) como sólido negro.

LCMS m/z = 338,0 $[M+H]^+$

Preparación 488

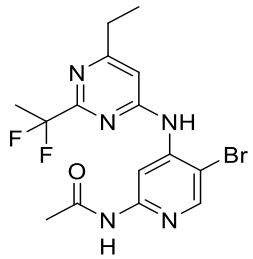
(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico



A una disolución de N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 483, 3 g, 7,77 mmol) en dioxano (40 mL) se añadió $(BPin)_2$ (4,93 g, 19,42 mmol), KOAc (3,05 g, 31,1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (568,4 mg, 0,777 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (9,8 g, crudo) como un sólido negro. LCMS m/z = 352,0 $[M+H]^+$

Preparación 489

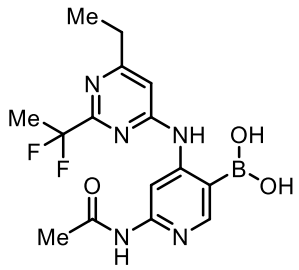
N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-bromopiridin-2-il)acetamida (Preparación 482, 500 mg, 1,88 mmol) en dioxano (6 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94, 465 mg, 2,25 mmol), Xantphos (217,1 mg, 0,375 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (171,8 mg, 0,188 mmol), K_3PO_4 (796 mg, 3,75 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/PE) para dar N-(5-bromo- 4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco (577,5 mg, 77%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,03 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,84 (q, J=7,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (t, J=18,8 Hz, 3H), 1,35 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Preparación 490

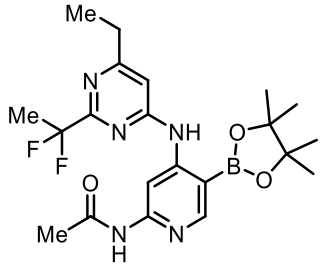
ácido (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)borónico



A una disolución de N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 489, 550 mg, 1,37 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió $(BPin)_2$ (698 mg, 2,75 mmol), KOAc (540 mg, 5,50 mmol), cataCXIumA Pd G3 (100 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico como sólido negro (1,2 g, crudo). LCMS m/z = 366,2 [M+H]+.

Preparación 491

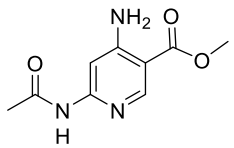
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida



Un vial que contiene N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 489, 1 g, 2,50 mmol), $(BPin)_2$ (1,40 g, 5,50 mmol), XPhos Pd G3 (266,3 mg, 0,315 mmol) y KOAc (986,51 mg, 10,05 mmol) en 2-MeTHF anhidro (12 mL) se desgasificó y luego se rellenó con N_2 y se calentó a 75 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío* para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (2,3 g, crudo). LCMS m/z = 366,2 [ácido borónico]

Preparación 492

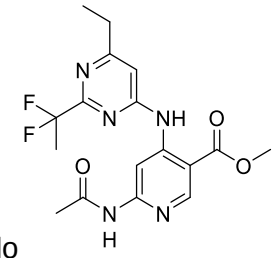
6-acetamido-4-aminonicotinato de metilo



A una disolución de 4-amino-6-cloronicotinato de metilo (500 mg, 2,68 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió acetamida (633,1 mg, 10,72 mmol), Cs_2CO_3 (2,6 g, 8,04 mmol) y BrettPhos Pd G3 (485,8 mg, 0,536 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se diluyó

con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 1/0 a 1/1) para dar 6-acetamido-4-aminonicotinato de metilo (290,2 mg, 51,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 210,2 $[M+H]^+$

Preparación 493

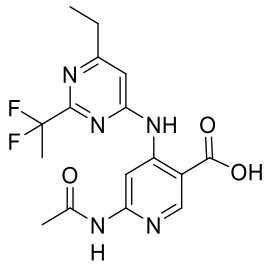


6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)nicotinato de metilo

A una disolución de 6-acetamido-4-aminonicotinato de metilo (Preparación 492, 299,0 mg, 1,43 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94, 324,8 mg, 1,57 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (130,88 mg, 0,143 mmol), Xantphos (165,4 mg, 0,286 mmol) y Cs_2CO_3 (1,4 g, 4,29 mmol) y la reacción se agitó a 70° C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 1/0 a 1/1) para dar metil 6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)nicotinato (499,5 mg, 92,1 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z = 380,2 $[M+H]^+$

Preparación 494

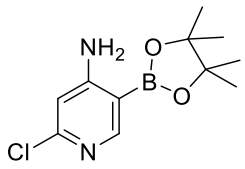
6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)ácido nicotínico



A una disolución de 6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)nicotinato de metilo (Preparación 493, 100 mg, 0,264 mmol) en THF (4 mL) y agua (2 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (31,6 mg, 1,32 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se ajustó a pH = 5 usando HCl (4 M). La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL) y se concentró para dar 6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)ácido nicotínico (100,0 mg, crudo) como un sólido blanco. LCMS m/z = 366,0 $[M+H]^+$

Preparación 495

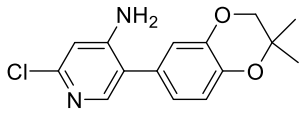
2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-amina



A una disolución de 5-bromo-2-cloropiridin-4-amina (4 g, 19,28 mmol) y $(BPin)_2$ (14,69 g, 57,84 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió KOAc (3,78 g, 38,56 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,41 g, 1,93 mmol) en N_2 y la reacción se agitó a 80 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-cloro-5-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridin-4-amina (1,4 g, crudo) como aceite marrón.

Preparación 496

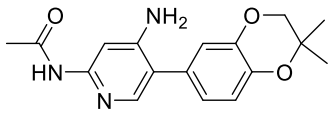
2-cloro-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)piridin-4-amina



A una disolución de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-amina (Preparación 495, 1,4 g, 8,12 mmol) y 6 -bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (Preparación 288, 2,20 g, 8,12 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (10 mL) se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (1,01 g, 1,38 mmol) y K_3PO_4 (2,93 g, 13,81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 1/1) para dar 2-cloro-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-il)piridin-4-amina (1,5 g, 63,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,31 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,36-7,47 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 1,33 (s, 6H).

Preparación 497

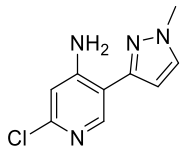
2-cloro-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)piridin-4-amina



Se obtuvo 2-cloro-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)piridin-4-amina como un sólido marrón, 6,3 g, 87,7%, de 2-cloro-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)piridin-4-amina (Preparación 496) y acetamida, siguiendo un procedimiento similar a lo descrito en la Preparación 480. LCMS m/z = 314,9 $[M+H]^+$.

Preparación 498

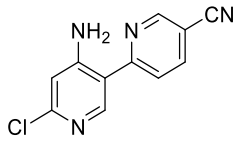
2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-amina



A una disolución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (1 g, 3,93 mmol) en dioxano (45 mL) y H_2O (5 mL) se añadió 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-1H-pirazol (1,64 g, 7,86 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (287,6 mg, 0,393 mmol) y K_2CO_3 (1,09 g, 7,86 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 100/1 a 4/1) para dar 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-amina (576 mg, 70,3 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS m/z = 209,2 $[M+H]^+$

Preparación 499

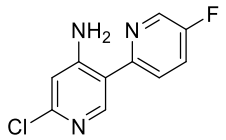
4'-amino-6'-cloro-[2,3'-bipiridina]-5-carbonitrilo



A una disolución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (1 g, 3,93 mmol) en tolueno (5,0 mL), MeOH (5,0 mL) y H_2O (0,5 mL) se añadió 6-bromonicotinonitrilo (863,0 mg, 4,72 mmol), $(BPin)_2$ (2,0 g, 7,86 mmol) $Pd(OAc)_2$ (176,5 mg, 0,786 mmol), CsF (1,6 g, 23,58 mmol) y bis(1-adamantil)-butil-fosfano (281,8 mg, 0,786 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre H_2O (15 mL) y EtOAc (15 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/PE) para dar 4'-amino-6'-cloro-[2,3'-bipiridina]-5-carbonitrilo (500 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 231,0 $[M+H]^+$

Preparación 500

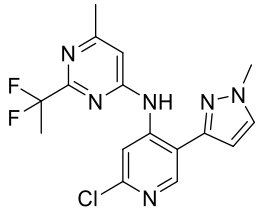
6'-cloro-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4'-amina



Se obtuvo 6'-cloro-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4'-amina como un sólido marrón, 2,5 g, 94,8 %, a partir de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina y 2-bromo-5-fluoropiridina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 499,[1] H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,47 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,55-7,56 (m, 1H), 6,62-6,67 (m, 3H).

Preparación 501

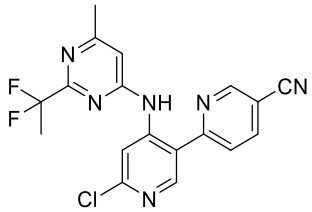
N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-amina



A una disolución de 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-amina (Preparación 498, 500 mg, 2,40 mmol) en dioxano (35 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 923,1 mg, 4,79 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (219,44 mg, 0,24 mmol), Xantphos (138,7 mg, 0,24 mmol) y K_3PO_4 (1,02 g, 4,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 100/1 a 2/1) para dar N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-amina (438 mg, 50,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 365,2 $[M+H]^+$

Preparación 502

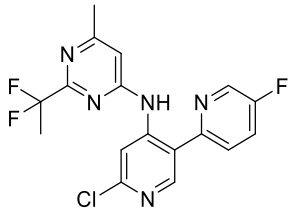
6'-cloro-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridina]-5-carbonitrilo



Se obtuvo 6'-cloro-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridina]-5-carbonitrilo como un sólido amarillo, 360 mg, crudo de 4'-amino-6'-cloro-[2,3'-bipiridina]-5-carbonitrilo (Preparación 499) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 501. LCMS m/z = 387,1 $[M+H]^+$

Preparación 503

6'-cloro-N-(2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4'-amina

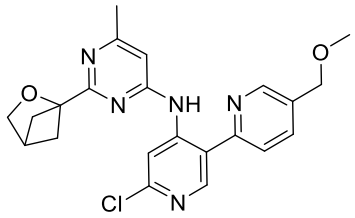


Se obtuvo 6'-cloro-N-(2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4'-amina como un sólido amarillo, 320 mg, 18,8 %, de 6'-cloro-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4'-amina (Preparación 500) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148), siguiendo el procedimiento descrito en la

Preparación 502. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,19 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,59-8,61 (m, 2H), 7,86 (dd, J=9,2 Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,65-7,67 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,09 (t, J=18,4 Hz, 3H).

Preparación 504

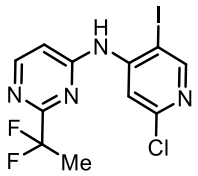
N-(2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6'-cloro-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridina]-4'-amina



Una mezcla de 6'-cloro-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-4'-amina (100 mg, 0,40 mmol), 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-4-cloro-6-metilpirimidina (Preparación 176, 126 mg, 0,60 mmol), Xantphos Pd G3 (38 mg, 40 µmol) y NaOtBu (115 mg, 1,20 mmol) en dioxano (4 mL) se desgasificó con N_2y se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla enfriada se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-80 %-EtOH 3:1 con NH_4OH al 2 % en heptano) para dar N-(2-(2-oxabiciclo [2.1.1]hexan-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6'-cloro-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-4'-amina (88 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS m/z =424 $[M+H]^+$

Preparación 505

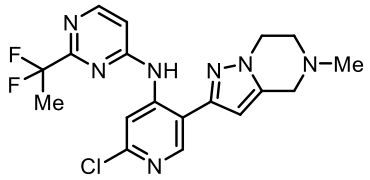
N-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina



A una disolución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (500 mg, 1,96 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148, 351 mg, 1,96 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (180 mg, 0,197 mmol), Xantphos (113,7 mg, 0,197 mmol) y Cs_2CO_3 (1,28 g, 3,93 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-25 % EtOAc/PE) para dar N-(2 -cloro-5-yodopiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina como un sólido amarillo (480 mg, 61 %). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,24 (d, J=6,0 Hz, 1H), 2,00 (t, J=18,8 Hz, 3H).

Preparación 506

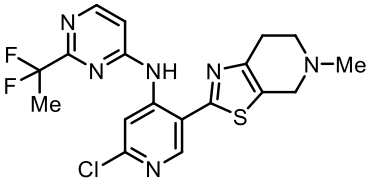
N-(2-cloro-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina

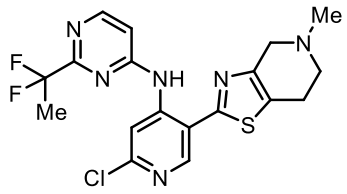


A una disolución de N-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina (Preparación 505, 350 mg, 0,88 mmol) en tolueno (3 mL), agua (0,6 mL) y MeOH (3 mL) se añadió 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 331, 286 mg, 1,32 mmol), $(BPin)_2$ (448 mg, 1,77 mmol), $Pd(OAc)_2$ (39,63 mg, 0,18 mmol), bis(1-adamantil)-butil-fosfano (127 mg, 0,35 mmol), CsF (536 mg, 3,53 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-5 % MeOH/DCM) para dar N-(2 -cloro-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin- 4-amina como un sólido amarillo (80 mg, 22 %). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,35 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,04 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,01-2,10 (m, 6H).

Preparación 507 a 508

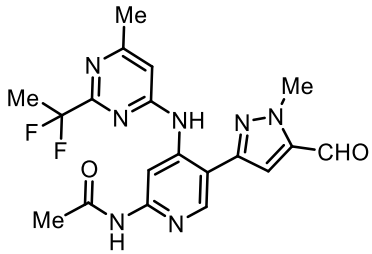
Los compuestos del título se prepararon utilizando N-(2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina (Preparación 505) y el halo-heterociclo apropiado mediante un método análogo al descrito para la Preparación 506.

Preparación	Nombre, Estructura, Amina, Datos
507	N-(2-cloro-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina  SM: 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,67 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,01-3,03 (m, 2H), 2,89-2,92 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,13-2,15 (m, 3H).
508	N-(2-cloro-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina

	 SM: 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,12 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,03-3,05 (m, 2H), 2,93-2,94 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 6H).

Preparación 509

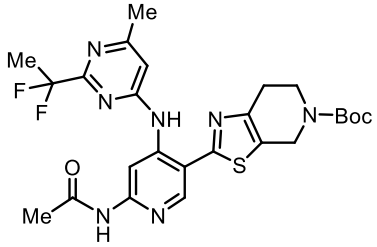
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-formil-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 483, 410 mg, 1,06 mmol) en H_2O (1 mL), tolueno (5 mL) y MeOH (5 mL) se añadió 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (301 mg, 1,59 mmol), $(BPin)_2$ (539 mg, 2,12 mmol), CsF (968 mg, 6,37 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfano (152 mg, 0,425 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (47,7 mg, 0,212 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 2 h bajo N_2. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Método R, Gradiente 31-61 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-formil-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco (60 mg, 13,6 %). LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$.

Preparación 510

2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo

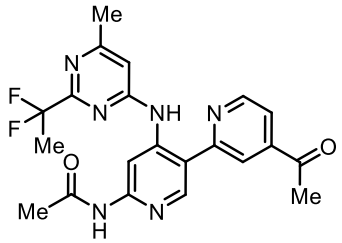


A una disolución de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486, 300 mg, 0,854 mmol) en dioxano (5,0 mL) y H_2O (1,0 mL) se añadió 2-bromo-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo

(327,3 mg, 1,03 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (69,8 mg, 85,4 µmol), K_2CO_3 (236,2 mg, 1,71 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 57-87 %) para dar 2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 12,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,31 (s, 1H), 9,53 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82-3,83 (m, 2H), 3,00-3,01 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 6H), 1,51 (s, 9H).

Preparación 511

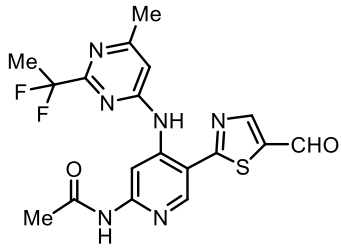
N-(4-acetil-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-acetil-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (210 mg, 34 %) a partir de 1-(2-cloropiridin-4-il)etan-1-ona y N-(4-((2-(1, 1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 510. LCMS m/z = 427,2 $[M+H]^+$

Preparación 512

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-formiltiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida

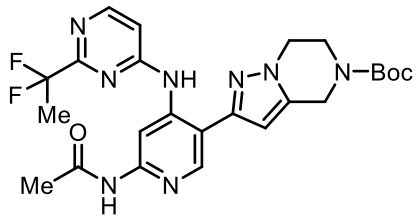


A una disolución de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 488, 1,5 g, 4,27 mmol) en dioxano (20 mL) y H_2O (4,0 mL) se añadió 2-bromotiazol-5-carbaldehído (273,5 mg, 1,42 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (116,3 mg, 0,142 mmol) y K_2CO_3 (590 mg, 4,27 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100 % EtOAc/PE) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-formiltiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido amarillo (70 mg, crudo) que se usó sin mayor purificación. LCMS m/z = 419,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 10,08 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (t, J=18,5

Hz, 3H).

Preparación 513

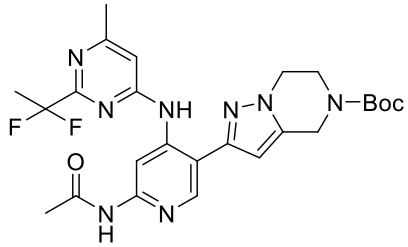
2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



Se obtuvo 2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo, 160 mg, 69,9 %, a partir de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 487) y 2-bromo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 512. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,43 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,54 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,67-4,74 (m, 2H), 4,20-4,28 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 6H), 1,52 (s, 9H)

Preparación 514

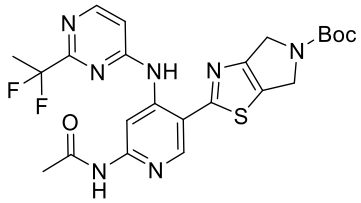
2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



Un vial que contenía 2-bromo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (201 mg, 0,665 mmol), N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486, 650 mg, 1,50 mmol), PCy_3-Pd-G3 (96 mg, 0,130 mmol) y KOAc (1,5 M, 2,40 mmol, 1,6 mL) en dioxano (6 mL) se desgasificó y luego se rellenó con N_2 y se calentó a 75 °C durante 9 h. La mezcla se enfrió a ta, se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó con (20-85 % EtOAc con 2 % de dimetiletilamina en heptano y después 100 % 3:1 de EtOAc) para obtener 2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (350 mg, crudo) como un sólido blanco. LCMS m/z = 529,2 $[M+H]^+$.

Preparación 515

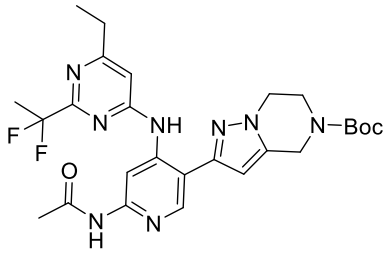
2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3, 4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo



Se obtuvo 2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo a partir de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(4, 4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 485) y 2-bromo-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 514.

Preparación 516

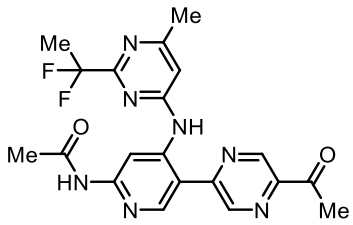
2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



A la suspensión de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2-dioxaborlan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 491, 200 mg, 0,447 mmol) en 2-Me-THF (2 mL) y agua (0,4 mL) se añadieron 2-bromo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (202,7 mg, 0,671 mmol) y K_3PO_4 (284,7 mg, 1,34 mmol). La mezcla resultante se roció con N_2 durante 10 min. Se añadió SPhos Pd G3 (34,9 mg, 44,7 µmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h bajo N_2. La mezcla enfriada se filtró, se lavó con agua y EtOAc y el filtrado se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en Hept) para dar 2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (170 mg) como un sólido blanquecino. LCMS [M+1]=543,5

Preparación 517

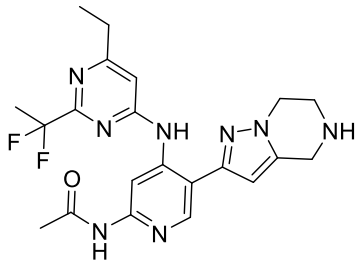
N-(5-(5-acetilpirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486, 500 mg, 1,15 mmol) en 2-MeTHF (10 mL) y H_2O (2 mL) se añadió 1-(5-cloropirazin-2-il)etano-1-ona (361 mg, 2,31 mmol), XPhos Pd G3 (97,7 mg, 0,115 mmol) y K_3PO_4 (735 mg, 3,46 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 100 % seguido de MeOH al 16 %/DCM) para dar N-(5-(5-acetilpirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida como un sólido amarillo (286 mg, 58 %). LCMS m/z = 428,2 $[M+H]^+$.

Preparación 518

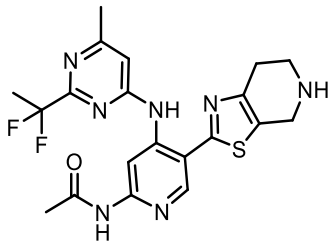
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-il)piridin-2-il)trifluoroacetato de acetamida



A 2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (Preparación 516, 170 mg, 0,313 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (369,88 mg, 3,24 mmol) a 23 °C. La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h, luego se evaporó a presión reducida para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)trifluoroacetato de acetamida. LCMS m/z = 443,4 $[M+H]^+$

Preparación 519

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida

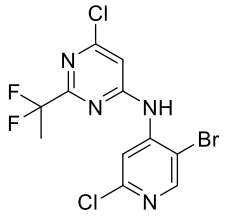


A una disolución de 2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-

6,7-dihidrotiazolo de terc-butilo se añadió [5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato (Preparación 510, 55 mg, 0,10 mmol) en DCM (2 mL) HCl/dioxano (4 M, 0,5 mL). La reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido amarillo (50 mg, crudo) que se usó sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8,95 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,72 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,38 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,11 (t, J=18,4 Hz, 3H).

Preparación 520

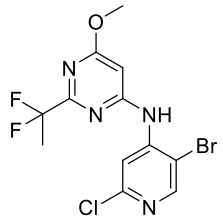
N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina



Se agitó durante 5 min una mezcla de 5-bromo-2-cloro-piridin-4-amina (250 mg, 1,21 mmol), Cs_2CO_3 (1 g, 3,07 mmol) y DMF (5 mL), después se añadió 4,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (300 mg, 1,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se calentó a 35 °C durante 2 h, luego se añadió MeOH (3 mL). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche. La reacción enfriada se concentró *al vacío*, el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc al 50 %) para dar N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina (415 mg, 89,7% de rendimiento). LCMS m/z = 383,1 [M+ H]+.

Preparación 521

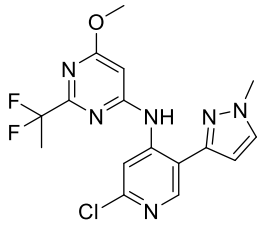
N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina



Se trató N-(5-Bromo-2-cloro-4-piridil)-6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina con MeOH (10 mL) y K_2CO_3 (400 mg), luego se calentó a 70 °C y la reacción se agitó durante la noche. La reacción enfriada se concentró *al vacío*, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (heptano a 50 % EtOAc) para dar N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina (390 mg, 85,3 % de rendimiento). LCMS m/z = 379,1 [M+ H]+.

Preparación 522

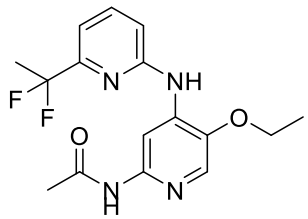
N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina



Una mezcla de N-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina (Preparación 521, 150 mg, 0,395 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (100 mg, 0,481 mmol), K_2CO_3 (150 mg, 1,09 mmol) and $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 20,5 umol) en dioxano (3 mL) y agua (1 mL) se selló y se calentó a 80 °C durante 20 h. La reacción enfriada se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (heptano a EtOAc) para dar N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina como sólido blanco, (30 mg, 19,9 % de rendimiento). LCMS m/z = 381,1 $[M+ H]^+$.

Ejemplo 1

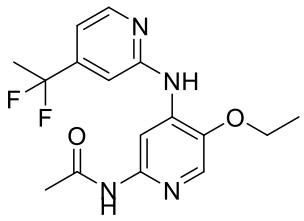
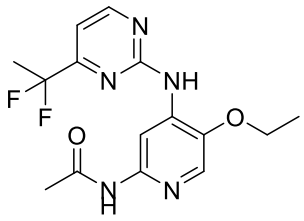
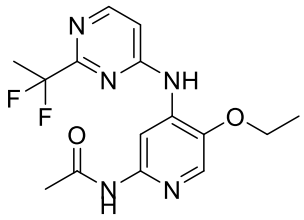
N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

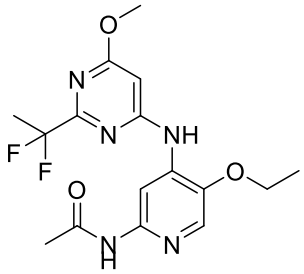


A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 62, 100 mg, 0,432 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina (144 mg, 0,647 mmol), BrettPhos Pd G3 (39,1 mg, 0,043 mmol) y Cs_2CO_3 (422 mg, 1,29 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 h en N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante prep-HPLC (Método B, gradiente 23-53 %) para dar N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-etoxipiridina-2-il)acetamida (31,0 mg, 21,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 337,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,09 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 6H), 1,40 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 2 a 5

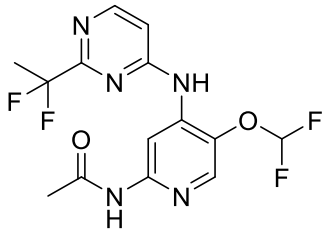
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 62) y la piridina o pirimidina sustituida apropiada (Het) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1.

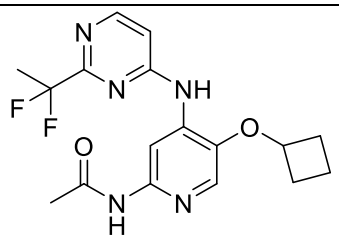
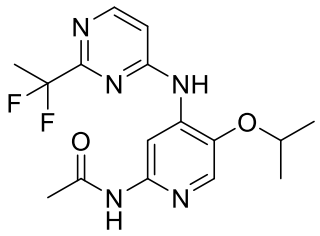
Ejemplo No.	Nombre/Estructura/Het/Datos
2	N-(4-((4-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 2-cloro-4-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método C, Gradiente 35-65 %) 28 mg, 20,3 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 337,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,00 (s, 1H), 8,45 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,17 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (t, *J*=18,4 Hz, 3H), 1,50 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).
3	N-(4-((4-(1,1-difluoroetil)pirimidin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 2-cloro-4-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método B, 35-65 %) 23,0 mg, 15,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 338,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,37 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,16 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 4,19 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,10-2,19 (m, 6H), 1,51 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).
4	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina Prep-HPLC (Método B, Gradiente 22-52 %) 50,0 mg, 34,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 338,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,22 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 4,19 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,10-2,02 (m, 6H), 1,36 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).
5	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-

	il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidina (Preparación 97) Prep-HPLC (Método B, Gradiente 28 a 58 %) 53,1 mg, 37,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 368,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,75 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,17 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (t, *J*=18,5 Hz, 3H), 1,49 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 6 a 8

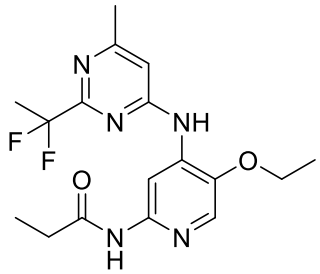
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de la acetamida apropiada y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo No.	**Nombre, Estructura, Acetamida, Datos,**
6	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetamida  Acetamida: Clorhidrato de N-(4-amino-5-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 65) Prep-HPLC (Método C, Gradiente 36 a 56 %) 10,2 mg, 8,8 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 360,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$**)** δ: ppm 9,12 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,02 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 6,58 (t, *J*=72,4 Hz 1H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).
7	N-(5-ciclobutoxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

	 Acetamida: Clorhidrato de N-(4-amino-5-ciclobutoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 68) Prep-HPLC (Método C, Gradiente 37 a 57%) 5 mg, 5,5 % de rendimiento, como sólido blanco. LCMS m/z = 364,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,95 (s, 1H), 8,57 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,707-4,70 (m, 1H), 2,52-2,49 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 6H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H).
8	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida  Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 66) Prep-HPLC (Método G, Gradiente: 33 % a 63 %) 9,4 mg, 7,0 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 352,0 $[M+H]^+$ 1H NMR: (500 MHz, CDCl3) δ: ppm 8,97 (s, 1H), 8,56 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,02 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 6H), 1,42 (d, J=6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 9

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)propionamida



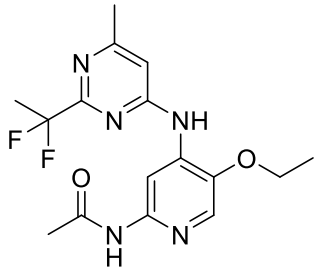
N-(4-((2-(1,1-Difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)propanamida;

se obtuvo como un sólido blanco, 28 mg, 16 % de rendimiento a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)propionamida (Preparación 73) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina

(Preparación 92) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1. El crudo se purificó por prep-HPLC (Método B, Gradiente 30-60 %). LCMS m/z = 366,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,96 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,18 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,14 (t, *J*=19,0 Hz, 3H), 1,50 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,26 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 10

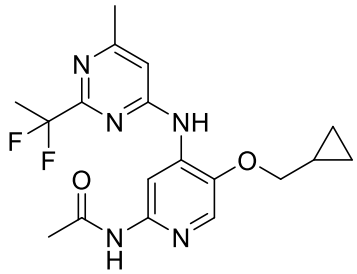
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida



A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (preparación 62, 1,5 g, 6,47 mmol) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (preparación 92, 1,3 g, 6,47 mmol) en dioxano (10,0 mL) se añadió Cs_2CO_3 (6,3 g, 19,42 mmol) y BrettPhos Pd G3 (587 mg, 0,647 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Método A, Gradiente de 25 a 55 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (1,1 g, 49,7% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 352,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,00 (s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,18 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,50 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 11

N-(5-(ciclopropilmetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

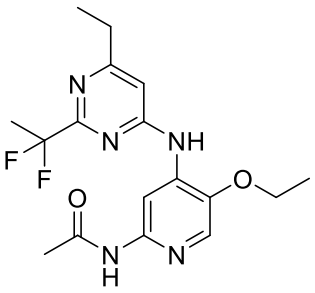
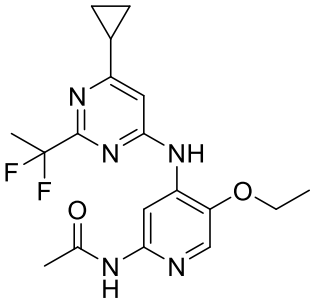


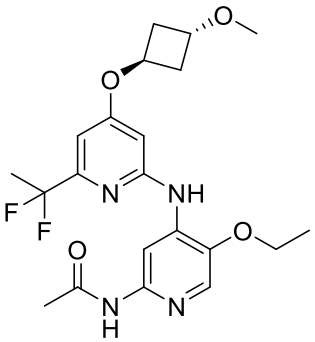
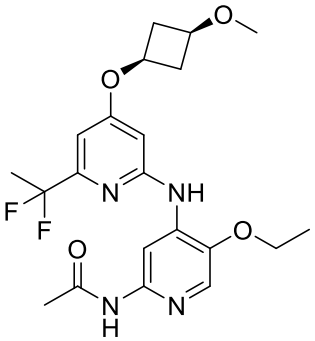
A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 64, 70,0 mg, 0,272 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 62,7 mg, 0,326 mmol), BrettPhos Pd G3 (24,6 mg, 0,0272 mmol) y Cs_2CO_3 (265 mg, 0,815 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se concentró y purificó mediante prep-HPLC (Método C, Gradiente de 36 a 68 %) para dar N-(5-(ciclopropilmetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (19,0 mg, 18,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 378,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz,

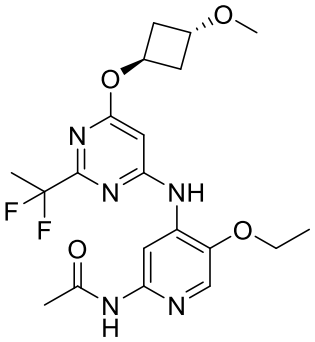
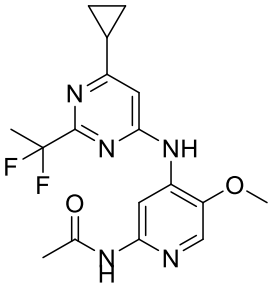
$CDCl_3$) δ ppm: 8,99 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,92 (d, *J*=6,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 6H), 1,31-1,26 (m, 1H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,38-0,36 (m, 2H).

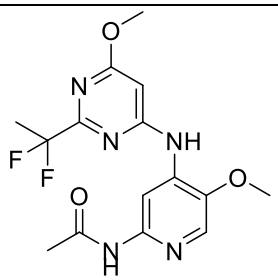
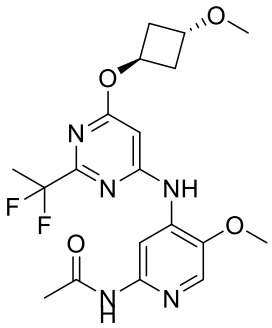
Ejemplos 12 a 19

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 62) o clorhidrato de N-(4-amino-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 61) y la piridina o pirimidina sustituida apropiada (Het) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 10.

Ejemplo No.	**Nombre, Estructura, Het, Datos**
Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 62)	
12	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94)Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 20 a 50 %) 18,0 mg, 13,7% de rendimiento, como sólido blanco. LCMS m/z = 366,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,98 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,17 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,81 (q, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,09-2,19 (m, 6H), 1,49 (t, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,33 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).
13	N-(4-((6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 96) Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 33 % a 63 %) 33,2 mg, 24,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 378,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,85 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,18 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11-2,02

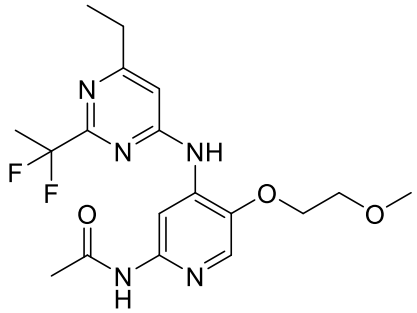
	(m, 4H), 1,49 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,20-1,18 (m, 2H), 1,08-1,06 (m, 2H).
14	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridina (Preparación 88) Prep-HPLC (Método B, 35 a 65 %) 27,0 mg, 24,15 % de rendimiento, como un sólido rosa. LCMS m/z = 437,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,74 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,53-2,44 (m, 4H), 2,16-2,06 (m, 6H), 1,49 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).
15	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridina (Preparación 89) Prep-HPLC (Método C, 46 a 76 %) 29,0 mg, 34,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 437,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,03 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,15 (q, *J*=7,0 Hz 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 6H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,36 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

16	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)pirimidina (Preparación 111) Prep-HPLC (Método C, Gradiente 33 a 63 %) 48,1 mg, 30,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 438,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,72 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 2H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,43-2,45 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,49 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).
Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 61)	
17	N-(4-((6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 96) Prep-HPLC (Método B, Gradiente 27 a 57%) 13,8 mg, 11,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 364,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 4H), 1,19-1,07 (m, 4H).
18	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida

	 Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidina (Preparación 97) Prep-HPLC (Método H, Gradiente: 15 % a 35 %) 10 mg, 5,13 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 354,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8,56 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,09-4,06 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (t, *J*= 18,5 Hz, 3H).
19	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-((1r,3r)-3-metoxi-ciclobutoxi)pirimidina (Preparación 111) Prep-HPLC (Método C, Gradiente 30 a 60 %) 52,8 mg, 34,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 424,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,40-5,33 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).

Ejemplo 20

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida



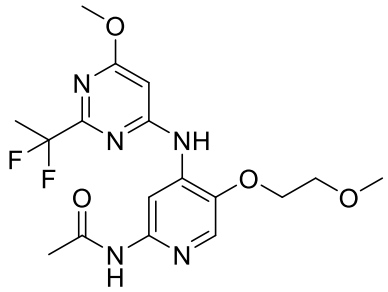
A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63, 70,0 mg, 0,311 mmol) en dioxano (5,0 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina

(Preparación 94, 64,2 mg, 0,311 mmol), Cs_2CO_3 (303,8 mg, 0,932 mmol) y BrettPhos Pd G_3 (28,2 mg, 0,031 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en N_2. La mezcla se concentró y purificó por prep-HPLC (Método B, Gradiente de 25 a 55 %)

para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (54,3 mg, 43,9 % rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,11 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,20-4,18 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,81 (q, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,20-2,11 (m, 6H), 1,33 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 21

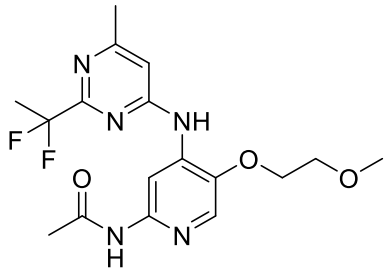
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida, como un sólido blanco, 7,3 mg, rendimiento del 18 %, a partir de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidina (Preparación 97) y clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. LCMS m/z = 398,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,92 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (t, *J*=18,5 Hz, 1H).

Ejemplo 22

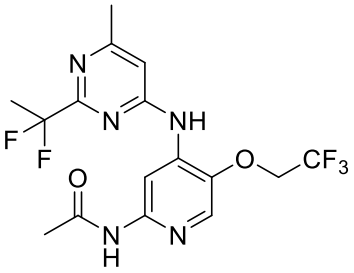
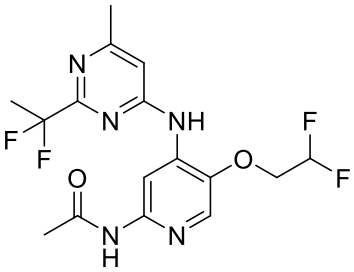
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida

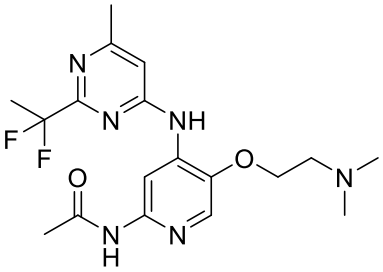
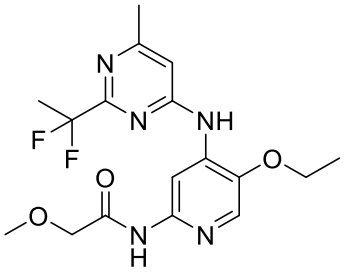
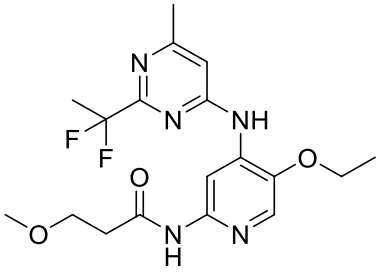


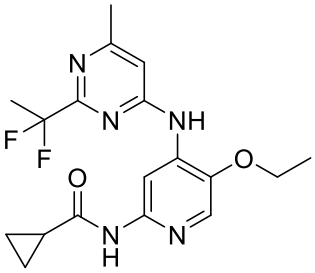
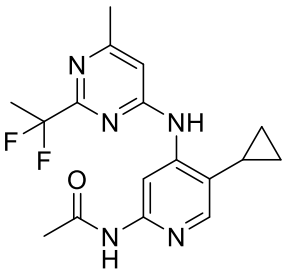
Se obtuvo N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 42,2 mg, 41 % de rendimiento, a partir de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) y clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. LCMS m/z = 382,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,12 (br s, 1H), 8,21-8,12 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,75-3,52 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 6H).

Ejemplo 23 a 29

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) y la acetamida apropiada siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 20.

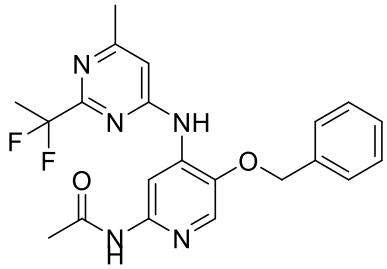
Ejemplo No.	**Nombre, Estructura, Acetamida, Datos,**
23	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida  Acetamida : Clorhidrato de N-(4-amino-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 69) Prep-HPLC (Método B, Gradiente 20 a 50 %) 35,3 mg, 24,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 406,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,48 (q, *J*=8,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (t, *J*=19,0 Hz, 3H).
24	N-(5-(2,2-difluoroetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 70) Prep-HPLC (Método C, Gradiente 36 a 66 %) 40,0 mg, 19,9 % de rendimiento, como sólido blanco. LCMS m/z = 388,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400MHZ; $CDCl_3$) δ ppm: 9,15 (s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,30-6,01 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (t, J=18,8 Hz, 3H).
25	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-

	2-il)acetamida  Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 71) Prep-HPLC (Método D, Gradiente 5 a 25 %). 42,78 mg, 34,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 395,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 9,76 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,19 (t, *J*=4,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,16 (t, *J*=18,8 Hz, 6H).
26	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)-2-metoxiacetamida  Acetamida : Clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)-2-metoxiacetamida (Preparación 74) Prep-HPLC (Método C, Gradiente 25 a 55 %) 60 mg, 35,4 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 382,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 9,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,20 (q, *J*=6,8 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,15 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H), 1,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).
27	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)-3-metoxipropanamida  Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)-3-metoxipropanamida (Preparación 75)

	Prep-HPLC (Método B, Gradiente 22 a 51 %) 192,0 mg, 77,5 % de rendimiento, como sólido amarillo. LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,03 (s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,19 (q, *J*=6,8 Hz, 2H), 3,75 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,67 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,14 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,50 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).
28	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida  Acetamida: Clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Preparación 76) Prep-HPLC (Método C, 28 a 58 %) 25,2 mg, 10,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 378,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,94 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,17 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,12 (t, *J*=19,2 Hz, 3H), 1,55-1,52 (m, 4H), 1,10-1,07 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 2H).
29	N-(5-ciclopropil-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-ciclopropilpiridin-2-il)acetamida (Preparación 81) Prep-HPLC (Método B, Gradiente 22 a 52 %) 12,0 mg, 15,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 348,1 $[M+H]^+$ 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (t, J=18,8 Hz, 3H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,09-1,05 (m, 2H), 0,71-0,67 (m,2H).

Ejemplo 30

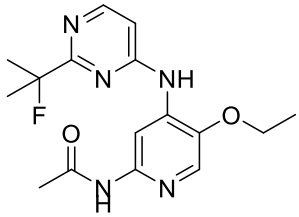
N-(5-(benciloxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



A una mezcla de clorhidrato de N-(4-amino-5-(benciloxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 82, 250 mg, 0,851 mmol), Cs_2CO_3 (900 mg, 2,76 mmol) y dioxano (5 mL) que se desgasificó burbujeando N_2 durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 175 mg, 0,908 mmol) y BrettPhos Pd G3 (35 mg, 0,0386 mmol) y la reacción se selló y calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad, luego se purificaron por cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc) para dar N-(5-(benciloxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco (53 mg, 15,1 % de rendimiento). LCMS m/z = 414,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,22 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (br d, J=7,3 Hz, 2H), 7,38 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,33 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (s, 6H).

Ejemplo 31

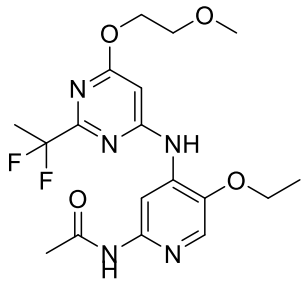
N-(5-etoxi-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 62, 50,0 mg, 0,216 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina (37,7 mg, 0,216 mmol), Cs_2CO_3 (141 mg, 0,432 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19,8 mg, 0,0216 mmol) y Xantphos (12,5 mg, 0,216 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla se concentró y se purificó mediante prep-HPLC (Método C, Gradiente del 34 % al 64 %) para dar N-(5-etoxi-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-ilo)amino)piridin-2-il)acetamida (3,8 mg, 5,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 334,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,04 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,86 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,20 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,51 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 32

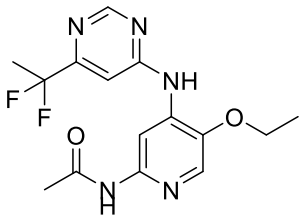
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((2-(1,1-Difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida, 39 mg, 37% de rendimiento, como sólido blanco, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 31, a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (preparación 62) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidina (preparación 112). LCMS m/z = 412,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,51-4,53 (m, 2H), 4,22 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,76-3,75 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (t, *J*=18,5 Hz, 3H) 1,49 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 33

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

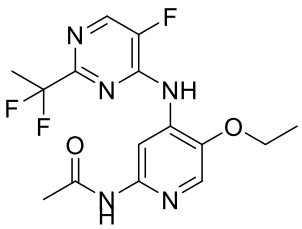
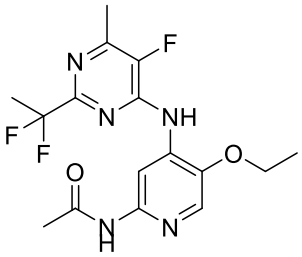
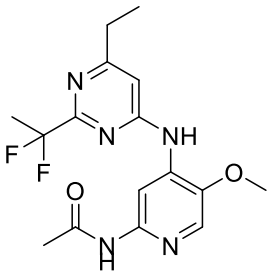


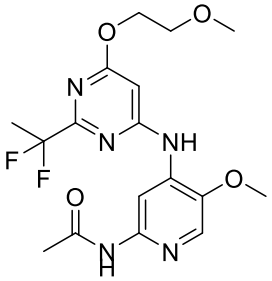
A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 62, 60,0 mg, 0,307 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió 4-cloro-6-(1,1-difluoroetil)pirimidina (82,3 mg, 0,461 mmol), Xantphos (71,1 mg, 0,123 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (56,3 mg, 0,0615 mmol) y Cs_2CO_3 (200,3 mg, 0,615 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla se concentró y se purificó por prep-HPLC (Método B, Gradiente 31 a 61 %) para dar N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (34,2 mg, 33,0 % de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS m/z = 338,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,26 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,20 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,51 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).

Ejemplos 34 a 37

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (preparación 62) o clorhidrato de N-(4-amino-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (preparación 61) y la piridina o pirimidina sustituida apropiada (Het) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33.

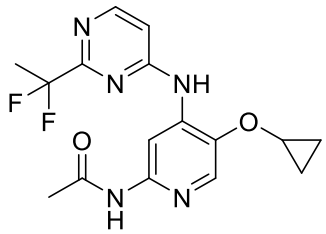
Ejemplo No.	**Nombre, Estructura, Het, Datos**
Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 62)	

34	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropirimidina (Preparación 109) Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 25 a 65 %) 8,8 mg, 6,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 356,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,45 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83-7,86 (m, 2H), 4,23 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,26-2,19 (m, 6H), 1,52 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).
35	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-6-metilpirimidina (Preparación 110). Prep-HPLC Método I (Gradiente: 30 % a 50 %) seguido del Método B (Gradiente 33 % a 63 %). 16,8 mg, 13,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 370,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,52 (s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,22 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,56 (d, *J*=3,0 Hz, 3H), 2,17-2,25 (m, 6H), 1,53 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).
	Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 61)
36	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94) Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 23 a 53 %) 40 mg, 29,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 352,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (s,

	1H), 6,88 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,82 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (t, *J*=18,5 Hz, 3H), 1,34 (t, *J*=7,5 Hz, 3H)
37	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidina (Preparación 112) Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 26 a 56 %) 35 mg, 11,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 398,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,56 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (t, *J*=18,5 Hz, 3H)

Ejemplo 38

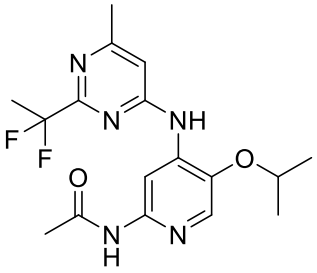
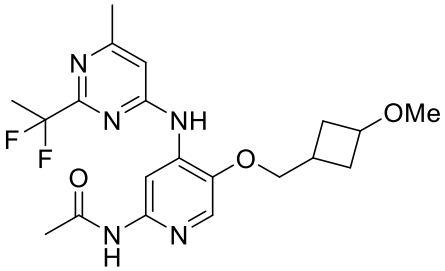
N-(5-ciclopropoxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

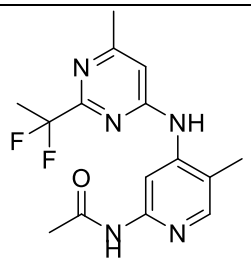
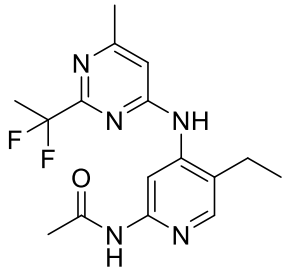
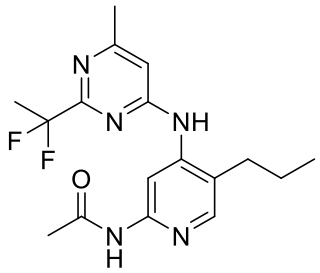


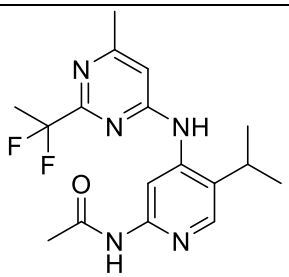
A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-ciclopropoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 67,70 mg, 0,34 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (66,35 mg, 0,37 mmol), Cs_2CO_3 (330,18 mg, 1,01 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (61,86 mg, 0,07 mmol) y Xantphos (39,09 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h bajo N_2. La mezcla enfriada se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 20 a 55 %) para dar N-(5-ciclopropoxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (10,2 mg, 8,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 350,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$**)** δ: ppm 9,02 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,02 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (t, *J*=18,5 Hz, 3H), 0,91-0,88 (m, 4H).

Ejemplos 39 a 44

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) y la acetamida sustituida apropiada siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 38.

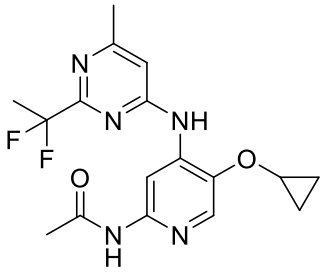
Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Acetamida, Datos
39	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida  Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 66) Prep-HPLC (Método C, Gradiente: 33 a 63 %) 25 mg, 26,4 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 366,1 $[M+H]^+$ 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,98 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 6H), 1,41 (d, *J*=6,0 Hz, 6H)
40	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  Acetamida: Clorhidrato de N-(4-amino-5-((3-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 72) Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 25 a 55 %) 15 mg, 12,6 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 422,3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,07 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,58-2,44 (m, 6H), 2,22-2,11 (m, 6H), 1,98-1,90 (m, 2H).
41	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metilpiridin-2-il)acetamida

	 Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-metilpiridin-2-il)acetamida (Preparación 77) Prep-HPLC (Método B, Gradiente 20 a 50 %) 20 mg, 22,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 322,1 $[M+H]^+$. 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,47 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (t, J=19,2 Hz, 3H).
42	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etilpiridin-2-il)acetamida  Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-etilpiridin-2-il)acetamida (Preparación 78) Prep-HPLC (Método B, Gradiente 20 a 50 %) 75,1 mg, 48,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 336,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,62 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (t, *J*=18,5 Hz, 3H), 1,26 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).
43	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-propilpiridin-2-il)acetamida  Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-propilpiridin-2-il)acetamida (Preparación 79) Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 24 a 53 %) 34,8 mg, 28,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 350,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,43 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,58-2,55 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (t, *J*=19,0 Hz, 3H), 1,66-1,60 (m, 2H), 0,99 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).
44	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-isopropilpiridin-2-il)acetamida

	 Acetamida: clorhidrato de N-(4-amino-5-isopropilpiridin-2-il)acetamida (Preparación 80) Prep-HPLC (Método B, Gradiente 22 a 51 %) 40 mg, 27,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 350,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,98-3,13 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,31 (d, *J*=7,2 Hz, 6H).

Ejemplo 45

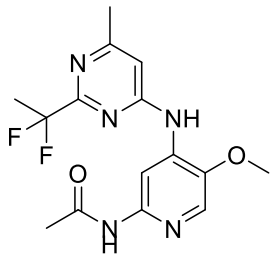
N-(5-ciclopropoxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de clorhidrato de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 50,0 mg, 0,241 mmol), N-(4-amino-5-ciclopropoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 67, 51,2 mg, 0,265 mmol) y K_3PO_4 (71,7 mg, 0,338 mmol) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (22,1 mg, 0,024 mmol) y Xantphos (14,0 mg, 0,024 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con H_2O (30,0 mL) y se extrajo con EtOAc (20,0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 25 a 55 %) para dar N-(5-ciclopropoxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il) amino)piridin-2-il)acetamida (20,0 mg, 22,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 364,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (t, J= 18,5 Hz, 3H), 0,87 (s, 4H).

Ejemplo 46

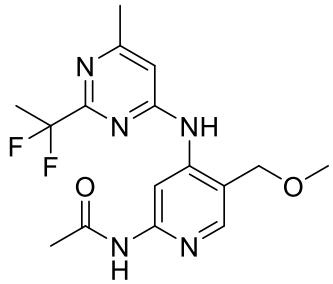
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida



A una disolución de clorhidrato de N-(4-amino-5-ciclopropoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 67, 100,0 mg, 0,552 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50,6 mg, 0,0552 mmol), Xantphos (31,9 mg, 0,0552 mmol) y K_3PO_4 (234,3 mg, 1,10 mmol) en dioxano (2,0 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 127,6 mg, 0,662 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el crudo, que se purificó por *prep*-HPLC (Método C, Gradiente: 20 a 50 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetilo)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (29,5 mg, 15,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 338,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 6H).

Ejemplo 47

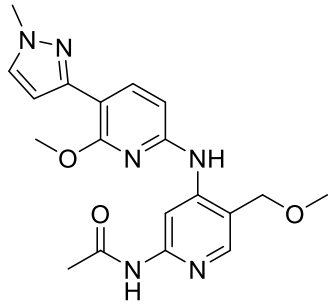
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)piridin-2-il)acetamida



A una disolución en agitación de N-(4-cloro-5-(metoximetil)piridin-2-il)acetamida (Preparación 50, 16 mg, 0,0745 mmol) y 2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-amina (Preparación 93, 12,91 mg, 0,0745 mmol) en dioxano (1 mL) se añadió Cs_2CO_3 (48,57 mg, 0,149 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2, se añadió BrettPhos Pd G3 (13,51 mg, 0,0149 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo a 100 °C durante 48 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite® y se purificó usando Combiflash ((0-100 % de heptano/EtOAc: EtOH (3:1) con 2 % de NH_4OH)) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)piridin-2-il)acetamida (2,9 mg, 11,1 % de rendimiento). LCMS m/z = 351,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (t, J = 18,8 Hz, 3H)

Ejemplo 48

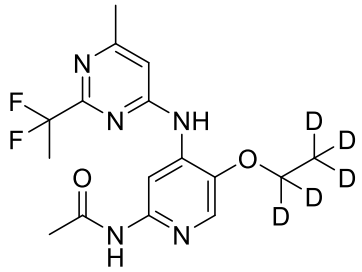
N-(4-((6-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)amino)-5-(metoximetil)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((6-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)amino)-5-(metoximetil)piridin-2-il)acetamida, 15,7 mg, 18,5 % de rendimiento, de N-(4-cloro-5-(metoximetil)piridin-2-il)acetamida (Preparación 50) y 6-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-amina (Preparación 123) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47. LCMS m/z = 382,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 49

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d_5)piridin-2-il)acetamida

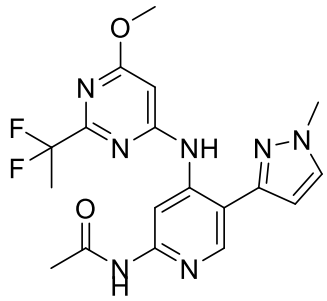


Una mezcla de clorhidrato de N-(4-amino-5-(etoxi-d_5)piridin-2-il)acetamida (Preparación 83, 1 g, 4,22 mmol), Cs_2CO_3 (3 g, 9,21 mmol), DMA (10 mL), se desgasificó DIPEA (742,0 mg, 5,74 mmol) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 1,22 g, 6,34 mmol) mientras se agitaba durante 30 min a temperatura ambiente y N_2 burbujeante. Se añadió MolDalPhos Pd G3 (350 mg, 420 µmol) , se selló el vial y se calentó a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc (20 mL) y el filtrado se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g, heptano a EtOAc) para dar un sólido blanquecino. El material obtenido se trató con EtOAc (25 mL) y se diluyó con heptano (200 mL). La mezcla se calentó a reflujo, luego se agitó mientras se enfriaba a ta durante 2 h. Los sólidos cristalinos blancos resultantes se recogieron por filtración para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d_5)piridin-2-il)acetamida (985 mg, 65,4 % de rendimiento) . LCMS m/z = 357,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,22 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (m, 6H).

Ejemplo 50

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-

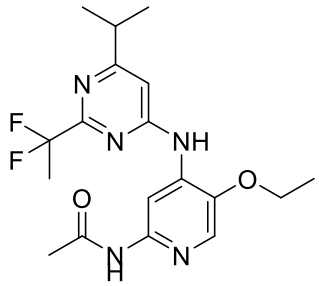
il)acetamida



A una disolución de N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-amina (Preparación 119, 30 mg, 0,0789 mmol) en dioxano (3 mL) se añadió Cs_2CO_3 (30 mg, 0,092 mmol), acetamida (30 mg, 0,508 mmol) y BrettPhos Pd G3 (30 mg, 0,033 mmol), el vial se selló y se calentó a 90 °C durante 20 h. La reacción enfriada se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y la capa orgánica combinada se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante prep-HPLC de fase inversa (Método J, Gradiente: 5 % a 60 %), para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (3,40 mg, 10,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 404,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

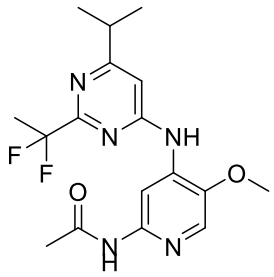
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida



A una mezcla de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-ilo)acetamida (Preparación 122, 50 mg, 0,132 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (42,30 mg, 39,75 µmol, 10 % de pureza) y la reacción se agitó a 20 ºC bajo H_2 (15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró *al vacío*. El crudo se purificó por prep-HPLC (Método B, Gradiente: 30 a 60 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (21,7 mg, 43,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 380,2 $[M+H]^+$ 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 52

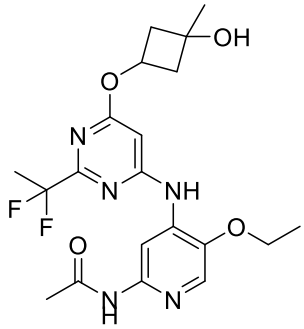
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida



A una mezcla de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-ilo Se añadió)acetamida (Preparación 121, 50 mg, 0,138 mmol) en MeOH (50 mL) Pd/C (43,9 mg, 0,0413 mmol, 10 % de pureza) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (15 psi) a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró para dar un crudo, que se purificó por prep-HPLC (Método B, Gradiente: 32 a 62 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (25,9 mg, 51,5 % de rendimiento) como sólido blanco. LCMS m/z = 366,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,21 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 6H), 1,23 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 53

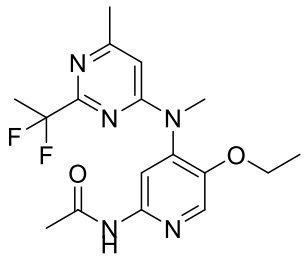
-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(3-hidroxi-3-metilciclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida



A una disolución de N-(4-((6-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilciclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 120, 80,0 mg, 0,145 mmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el producto crudo se purificó mediante prep-HPLC (Método D, Gradiente: 15 a 35 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(3- hidroxi-3-metilciclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (22,1 mg, 34,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 438,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,06 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,18 (q, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,52 (t, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H).

Ejemplo 54

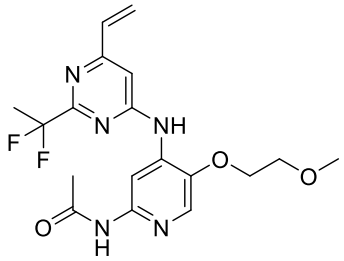
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)-metilamino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida



A una disolución de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Ejemplo 10, 60,0 mg, 0,171 mmol) en MeCN (3,0 mL) se añadió CH_3I (48,5 mg, 0,342 mmol) y K_2CO_3 (70,8 mg, 0,512 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (Método D, Gradiente: 30 a 60 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)(metil)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (38,4 mg, 61,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 366,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,07 (q, *J*=6,8 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,27 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 55

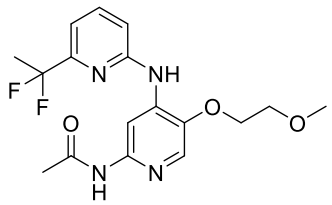
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-vinilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de clorhidrato de *N*-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63, 0,21 g, 0,80 mmol) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetilo)-6-vinilpirimidina (Preparación 125, 191 mg, 0,93 mmol) en DMF (4 mL) se añadió BrettPhos Pd G3 (84 mg, 93 µmol) y Cs_2CO_3 (609 mg, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 5 min y luego se agitó a 70 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % MeOH en DCM) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % 3:1 EtOAc-EtOH + 2 % NH_4OH en heptanos) para dar *N*-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-vinilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (60 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS m/z = 394,2 $[M+H]^+$,1 H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 9,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,78 (dd, *J*=17,26, 10,76 Hz, 1H), 6,45 - 6,52 (m, 1H), 5,70 (dd, *J*=10,76, 1,25 Hz, 1H), 4,27 - 4,31 (m, 2H), 3,80 - 3,85 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (t, *J*=18,76 Hz, 3H).

Ejemplo 56

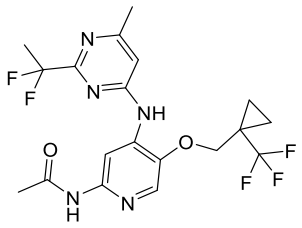
N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida

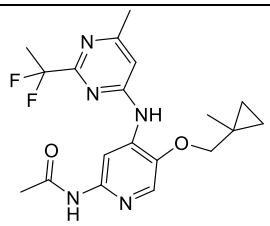
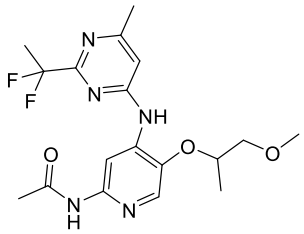
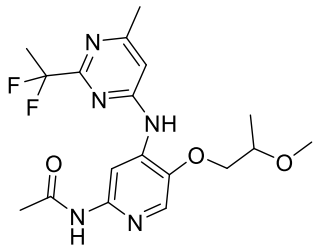


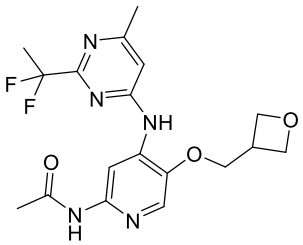
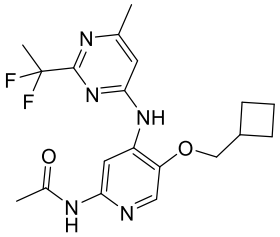
A una disolución de N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63, 100 mg, 0,382 mmol, sal HCl) y 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina (84,8 mg, 0,382 mmol) en dioxano (5,0 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (373 mg, 1,15 mmol) y BrettPhos Pd G_3 (34,6 mg, 38,2 umol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2 y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (Método B, Gradiente 25-55 %) para dar N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (31,0 mg, 22,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 367,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,18 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,19-4,22 (m, 2H), 3,74-3,77 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (t, *J*=19,2 Hz, 3H).

Ejemplos 57 a 62

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de las correspondientes piridinas sustituidas con éter (SM) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 56

Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
57	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 252) 20,7 mg, 11,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 33-63 %) LCMS m/z = 446,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,28 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,14-2,22 (m, 6H), 1,25-1,28 (m, 2H), 0,94-0,96 (m, 2H).
58	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida

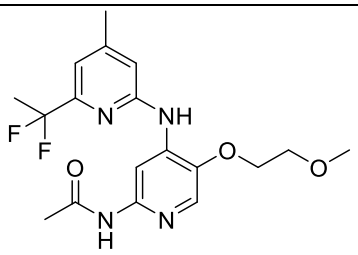
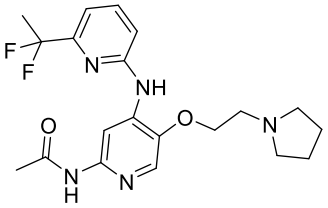
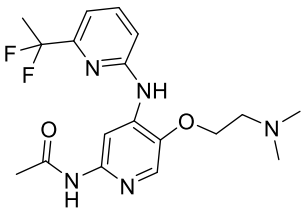
	 SM: N-(4-amino-5-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 254) 65,2 mg, 37,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 30-60 %) LCMS m/z = 367,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,04 (br s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,11-2,21 (m, 6H), 1,28 (s, 3H), 0,56-0,59 (m, 2H), 0,50-0,53 (m, 2H).
59	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-((1-metoxipropan-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 255) 108 mg, 32,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 25-55 %) LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,92-7,94 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 2,13-2,21 (m, 6H), 1,36 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).
60	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(2-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 256) 70,2 mg, 34,3 % de rendimiento, como sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 35-65 %) LCMS m/z = 396,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,08 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,90(m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,10-2,18 (m, 6H), 1,24 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).
61	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-

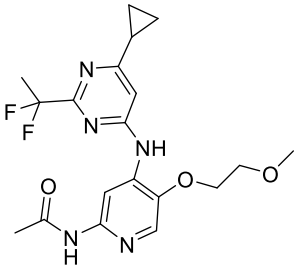
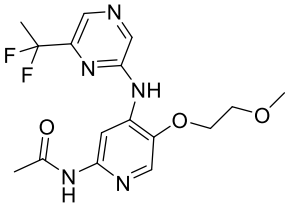
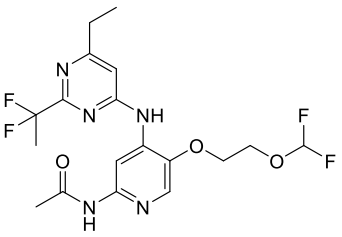
	il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 266) 45 mg, 8,73 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 29-59 %) LCMS m/z = 394,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,26 (s, 1H), 9,07 (s, 1H) 8,95 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,69-4,71 (m, 2H), 4,40 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,36 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,38-3,44 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01-2,10 (m, 6H).
62	N-(5-(ciclobutilmetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(ciclobutilmetoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 258) 55 mg, 38,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método G, Gradiente 37-57%) LCMS m/z = 392,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,03 (s, 1H), 8,04 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,08 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,85-1,21 (m, 12H).

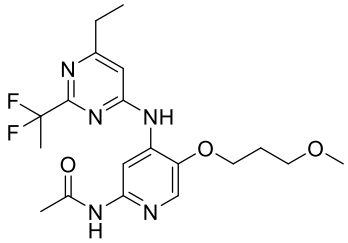
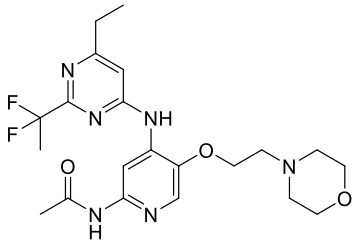
Ejemplos 63 a 73

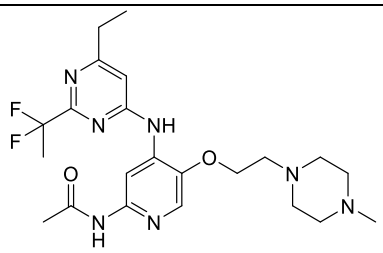
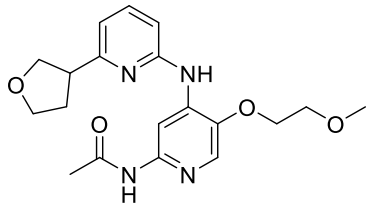
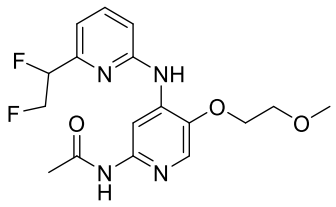
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de las correspondientes piridinas sustituidas con éter (SM) y la piridina o pirimidina (Het) apropiada siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 56.

Ejemplo No.	**Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos**
63	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida

	 SM: N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63) Het: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridina (Preparación 128) 52 mg, 35,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente: 33-60 %) LCMS m/z = 381,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,17-4,20 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,12-2,20 (m, 6H).
64	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 257) Het: 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina 63,8 mg, 33,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método K, Gradiente 47-78 %) LCMS m/z = 406,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,85 (br s, 4H), 2,11-2,20 (m, 6H), 1,94 (br s, 4H).
65	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 71) Het: 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina 11,4 mg, 10,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método K, Gradiente 39-69 %) LCMS m/z = 380,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,23 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,12 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 2,69 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,17 (m,

	6H).
66	N-(4-((6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63) Het: 4-cloro-6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 155) 65 mg, 22,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 32-59 %) LCMS m/z = 408,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,19-4,21 (m, 2H), 3,73-3,76 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (t, *J*=18,5 Hz, 3H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,09-1,06 (m, 2H).
67	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63) Het: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)pirazina 11,5 mg, 8,81 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método L, Gradiente 20-50 %) LCMS m/z = 368,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,31 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,91 (s, 2H), 4,18-4,21 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 6H).
68	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(difluorometoxi)etoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(2-(difluorometoxi)etoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 261) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94)

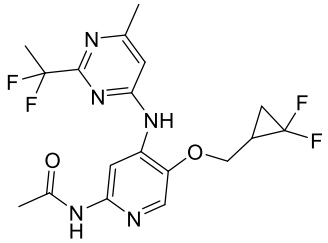
	39,0 mg, 26,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método M, Gradiente 23-53 %) LCMS m/z = 432,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,14 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,37 (t, *J*=74,0 Hz, 1H), 4,27 (d, *J*=3,5 Hz, 4H), 2,81 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,11-2,20 (m., 6H), 1,33 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).
69	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(3-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 262) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94) 148 mg, 54,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método N, Gradiente 22-52 %) LCMS m/z = 410,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,22 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,16 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,68 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,98-2,12 (m, 8H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).
70	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 263) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94) 20,4 mg, 12,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 25-55 %) LCMS m/z = 451,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,91 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,24 (t, *J*= 5,5, 2H), 3,81-3,84 (m, 4H), 2,78-2,82 (m, 2H), 2,71-2,74 (m, 2H), 2,57-2,58 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (t, *J*= 18,5, 3H), 1,33 (t, *J*= 7,5, 3H).
71	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida

	 SM: N-(4-amino-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 264) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94) 50,8 mg, 16,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 21-50 %) LCMS m/z = 464,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,95 (br s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,24 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 3,78-3,83 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 10H), 3,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (t, *J*=18,5 Hz, 3H), 1,33 (t, *J*=8,0 Hz, 3H).
72	N-(5-(2-metoxietoxi)-4-((6-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63) Het: 2-bromo-6-(tetrahidrofuran-3-il)piridina 45,0 mg, 49,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método N, Gradiente 22-52 %) LCMS m/z = 373,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,10 (s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,78-6,81 (m, 2H), 4,18-4,22 (m, 3H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,95-3,97 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).
73	N-(4-((6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63) Het: 2-bromo-6-(1,2-difluoroetil)piridina (Preparación 185) 75 mg, 46,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método O, Gradiente 20-50 %) LCMS m/z =367,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,31 (s, 1H), 7,85-7,89

	(m, 3H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,75-5,87 (m, 1H), 5,02-5,21 (m, 2H), 4,18-4,20 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3 H).

Ejemplo 74

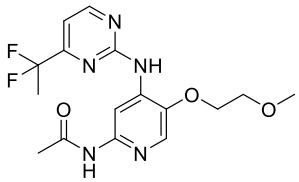
N-(5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

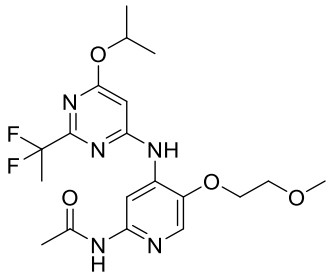
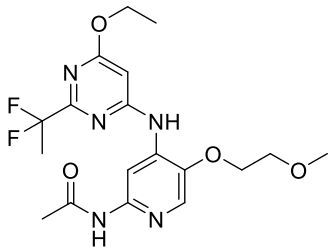
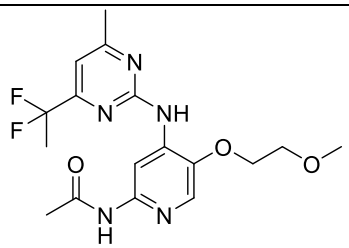


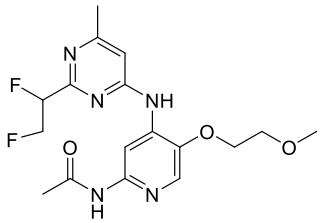
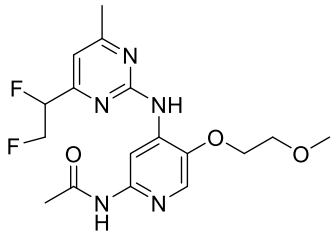
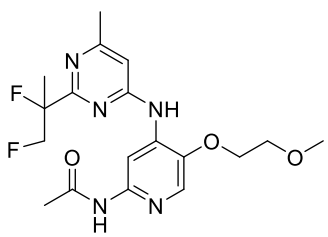
A una disolución de N-(4-amino-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 253, 200 mg, 0,778 mmol, sal de HCl) en dioxano (5 mL) se añadió 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 165 mg, 0,855 mmol), Xantphos (89,9 mg, 0,155 mmol), Cs_2CO_3 (507 mg, 1,55 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (71,2 mg, 77,8 umol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h en N_2 y luego se concentró. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Método C, gradiente 28-55 %) para dar N-(5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetilo)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (31 mg, 9,65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 414,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,06 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,11-2,20 (m, 7H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,31-1,34 (m, 1H).

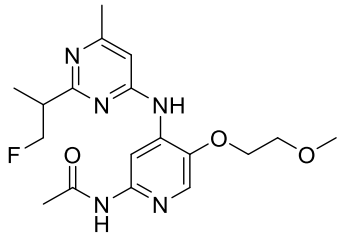
Ejemplos 75 a 82

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63) y la piridina o pirimidina (Het) adecuada siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 74.

Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Het, Datos
75	N-(4-((4-(1,1-difluoroetil)pirimidin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  Het: 2-cloro-4-(1,1-difluoroetil)piridina 60,0 mg, 18,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método P, Gradiente 25-55 %) LCMS m/z = 396,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,13 (s, 1H), 7,42 (d,

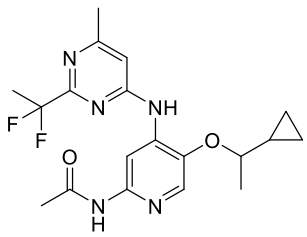
	J=5,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,90 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 2,96–2,98 (m, 2H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,21-2,24 (m, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (t, *J*=19,2 Hz, 3H).
76	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropoxipirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropoxipirimidina (Preparación 162) 125 mg, 57,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método Q, Gradiente 34-64 %) LCMS m/z = 426,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,98 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,37-5,47 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 2H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,36 (d, *J*=6,4 Hz, 6H).
77	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etoxipirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etoxipirimidina (Preparación 164) 38,5 mg, 20,8 % de rendimiento, como un sólido blanco, Prep-HPLC (Método L, Gradiente 36-66 %) LCMS m/z = 412,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,94 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,45 (q, *J*= 7,2, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,05-2,19 (m, 6H), 1,40 (t, *J*= 7,2, 3H).
78	 Het: 2-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 133)

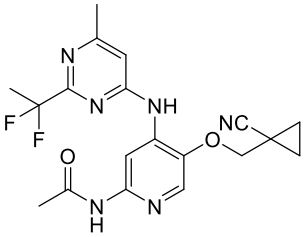
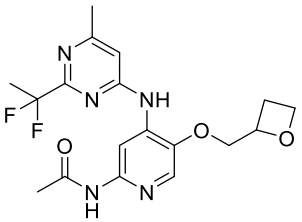
	55 mg, 32,4 % de rendimiento, como sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 29-49 %) LCMS m/z = 382,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,23 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 3,77 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (t, *J*=19,2 Hz, 3H).
79	N-(4-((2-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 195) 45,0 mg, 30,9 % de rendimiento, como sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 15-45 %) LCMS m/z = 382,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,66-5,85 (m, 1H), 5,07-5,19 (m, 2H), 4,17-4,20 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,50 (s., 3H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
80	N-(4-((4-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  Het: 2-cloro-4-(1,2-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 191) 61,0 mg, 41,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 25-45 %) LCMS m/z = 382,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,50 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,59-5,74 (m, 1H), 5,03-5,18 (m, 2H), 4,20-4,23 (m, 2H), 3,49-3,78 (m, 2H), 3,49 (s., 3H), 2,52 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
81	N-(4-((2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida 

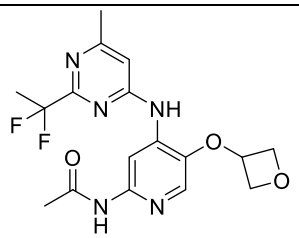
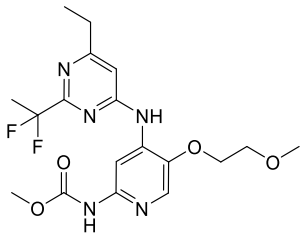
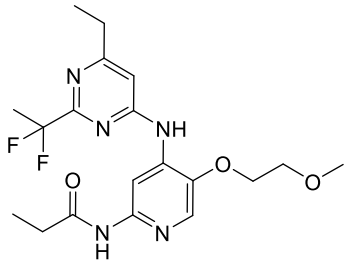
	Het: 4-cloro-2-(1,2-difluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina (Preparación 203) 70 mg, 40,6 % de rendimiento, como un sólido amarillo. Prep-HPLC (Método C, Gradiente 20-50 %) LCMS m/z = 396,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,28 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,84-5,19 (m, 2H), 4,19-4,21 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,81-1,87 (m, 3H).
82	N-(4-((2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  Het: 4-cloro-2-(1-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina (Preparación 200) 9,5 mg, 8,23 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 36-65 %) LCMS m/z = 378,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,36 (br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,96-5,07 (m, 1H), 4,69-4,80 (m, 1H), 4,19-4,20 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,42-3,44 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 83 a 88

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de las correspondientes piridinas sustituidas con éter (SM) y la piridina o pirimidina apropiada (Het) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 74.

Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Het, Datos
83	N-(5-(1-ciclopropiletoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(1-ciclopropiletoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 269) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) 16,5 mg, 11,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 31-60 %)

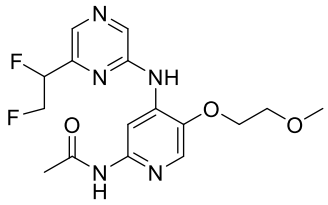
	LCMS m/z = 392,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,69-3,81 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,04-2,30 (m, 6H), 1,44 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,10-1,21 (m, 1H), 0,56-0,64 (m, 2H), 0,22-0,39 (m, 2H).
84	N-(5-((1-cianociclopropil)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-((1-cianociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 254) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) 25 mg, 12,8 % de rendimiento, como un sólido amarillo. Prep-HPLC (Método C, Gradiente 20-40 %) LCMS m/z = 403,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 6H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,12-1,16 (m, 2H).
85	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 267) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) 38,5 mg, 34,3 % de rendimiento, como sólido blanco. Prep-HPLC (Método K, Gradiente 29-59 %) LCMS m/z = 394,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,26 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,17-5,19 (m, 1H), 4,84-4,86 (m, 1H), 4,72-4,74 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,04-4,08 (m, 1H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 6H).
86	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)acetamida

	 SM: N-(4-amino-5-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 268) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) 12,6 mg, 14,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 15-45 %) LCMS m/z = 380,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,29-5,34 (m, 1H), 5,01-5,05 (m, 2H), 4,80-4,84 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,10-2,22 (m, 6H).
87	(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo  SM: (4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo (Preparación 259) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94) 91 mg, 53,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente 19-48 %) LCMS m/z = 412,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,96 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,18-4,20 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,73-3,77 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,77-2,87 (m, 2H), 2,15 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,33 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).
88	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)propionamida  SM: N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)propionamida (Preparación 260) Het: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94) 45 mg, 26,3 % de rendimiento, como sólido blanco. Prep-HPLC (Método B, Gradiente

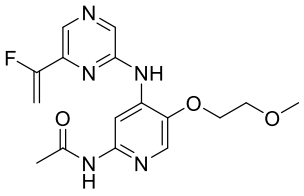
	19-48 %) LCMS m/z = 410,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,15 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,18-4,21 (m, 1H), 3,74-3,76 (m,1H), 3,51 (s, 3H), 2,79-3,87 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,11-2,22 (m, 3H), 1,23-1,36 (m, 6H).

Ejemplo 89 y 90,

N-(4-((6-(1,2-difluoroetil)pirazin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida y N-(4-((6-(1-fluorovinil)pirazin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida



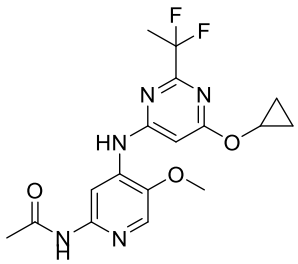
y



A una disolución de 2-bromo-6-(1,2-difluoroetil)pirazina (Preparación 188, 80,0 mg, 0,355 mmol), N-(4-amino-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 63, 79,2 mg, 0,355 mmol) y K_3PO_4 (377 mg, 1,78 mmol) en dioxano (2,0 mL) se añadieron Xantphos (20,6 mg, 35,5 umol) y $Pd_2(dba)_3$ (32,6 mg, 35,5 umol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h, luego se purificó por prep-HPLC (Método B, gradiente 17-47 %) para dar N-(4-((6-(1,2-difluoroetil)pirazina-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (17,0 mg, 13,0 % de rendimiento) como un sólido blanco: LCMS m/z = 368,1 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,41 (s, 1H), 8,37-8,34 (m, 3H), 7,90-7,98 (m, 2H), 5,81-5,91 (m, 1H), 5,09-5,25 (m, 2H), 4,18-4,22 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), y N-(4-((6-(1-fluorovinil)pirazin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (26,0 mg, 21,1 % de rendimiento) como sólido blanco. LCMS m/z = 348,1 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,53 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,36-8,39 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,34-6,46 (m, 1H), 5,24-5,29 (m, 1H), 4,20-4,22 (m, 2H), 3,76-7,79 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 91

N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida

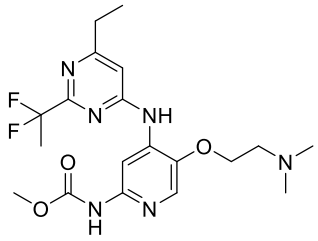


A un matraz que contenía clorhidrato de N-(4-amino-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 61, 20 g, 78,7 mmol) en dioxano (500 mL) se añadieron 4-cloro-6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 163, 20,3 g, 86,6 mmol), Cs_2CO_3 (76,9 g, 236 mmol) y DIPEA (12,2 g, 94,5 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, luego se rellenó con N_2 y luego se calentó a 95 °C. Después de 10 min, una disolución desgasificada de BINAP (4,90 g, 7,87 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (884 mg, 3,94 mmol) en dioxano (100 mL) se calentó a 95 °C y luego se transfirió con una

jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 5 h bajo N_2, después se inactivó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:EtOH 3:1 al 15-75 % en heptano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con EtOH para proporcionar una espuma pegajosa de color blanco amarillento que se diluyó con EtOH. El sólido resultante se sonicó en EtOH, el sólido se filtró y se secó para dar N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 12,8 g, 42,7%. LCMS m/z = 380,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 14,55 (br s, 1H), 7,99-8,05 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,59-7,66 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 92

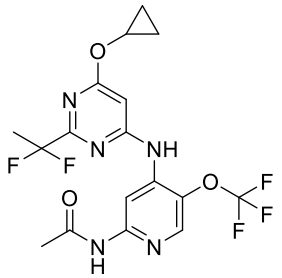
4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo



Una mezcla de Cs_2CO_3 (225 mg, 0,691 mmol), clorhidrato de (4-amino-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo (Preparación 265, 75 mg, 0,229 mmol), DIPEA (89,04 mg, 0,689 mmol), 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etil-pirimidina (75 mg, 0,363 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 13,4 umol) y BINAP (10 mg, 16,06 umol) en dioxano (5 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se pasó a través de un filtro de jeringa de 0,2 um y se enjuagó con EtOAc (8 mL). El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante prep-HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para dar (4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo (44,8 mg, 46,1 % de rendimiento). LCMS m/z = 425,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 9,90 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,17 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,72 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,07 (t, *J* = 19,1 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 93

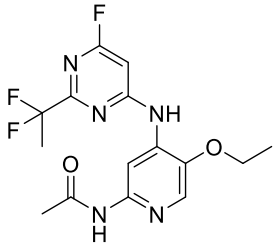
N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)acetamida



Un vial que contiene N-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-4-il)-6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-amina (Preparación 274, 125 mg, 0,302 mmol), acetamida (75 mg, 1,3 mmol), BrettPhos-Pd-G3 (32 mg, 35 umol) y Cs_2CO_3 (308,4 mg, 0,947 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó, se rellenó con N_2 y luego se calentó a 95 °C. Después de 1,5 h, la mezcla se enfrió a ta, luego se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOAc:EtOH 3:1 y luego las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó con (20-75 % EtOAc en heptano.) El producto se purificó adicionalmente por HPLC (Método U, Gradiente 5-75 %) para dar N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)acetamida como sólido blanco (15 mg, 11 % de rendimiento). LCMS m/z = 433,9 $[M+ H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10,57 (br s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 6H), 0,84 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 0,81 - 0,77 (m, 2H).

Ejemplo 94

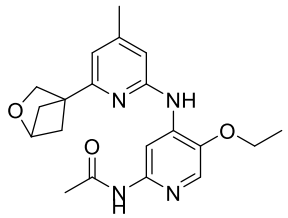
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-fluoropirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)trifluoroacetato de acetamida



Se añadió TBAF (148 µL, 148 µmol, 1 M en THF) a una disolución de (2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)(6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina-4-il)carbamato de *terc*-butilo (Preparación 277, 35 mg, 74 µmol) en DMF (2,5 mL) y la reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con $NaHCO_3$saturado, se extrajo dos veces con EtOAc y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Método V, Gradiente 5-45 %), para dar *N*-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-fluoropirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)trifluoroacetato de acetamida (4 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 356,2 $[M+H]^+$,1 H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,35 (br s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,02 - 2,11 (m, 6H), 1,37 (t, *J*=6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 95-

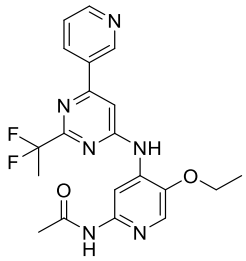
N-(4-((6-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-4-metilpiridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida



A un vial equipado con barra de agitación magnética se añadió NaOAc (359 mg, 4,38 mmol) y se colocó en un horno de vacío a 75 °C durante la noche. Por separado, a otro vial se añadió $Cu(TMHD)_2$ (117,76 mg, 0,274 mmol), 1,3-dioxoisoindolin-2-il 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano-4-carboxilato (Preparación 181, 224,4 mg, 0,821 mmol), aminosupersilano (435,8 mg, 1,10 mmol), bis[2-(2-piridil)fenil]iridio(1+);4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina;hexafluorofosfato (5,0 mg, 5,48 umol), N-(4-((6-bromo-4-metilpiridin-2-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 275, 200 mg, 0,548 mmol) y acetona seca (8 mL). La mezcla resultante se desgasificó con N_2, luego se transfirió al vial inicial secado en horno que contiene la base. La mezcla se purgó con N_2, se selló y luego se sonicó durante 1 min. La reacción se colocó en un fotorreactor integrado (LED de 450 nm) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y luego con salmuera, se secó y se concentró. El crudo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (20 mg, 7% de rendimiento) como una sal de TFA. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 8,8-9,1 (m, 1H), 8,5-8,8 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,57 (t, 1H, *J*=1,0 Hz), 4,19 (q, 2H, *J*=7,0 Hz), 3,92 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,2-2,2 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,8-1,9 (m, 2H), 1,43 (t, 3H, *J*=7,0 Hz). LCMS m/z = 369 [M+H]+

Ejemplo 96

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

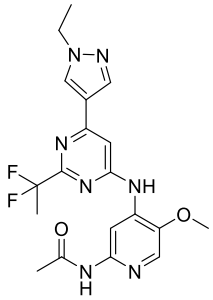


Una mezcla de (2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)(6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 277, 50 mg, 0,105 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (60 mg, 0,29 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 (8 mg, 11 umol) en dioxano (2 mL) y agua (1 mL) se agitó a 100 °C durante 20 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (de heptano a EtOAc con dimetiletilamina al 2 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida como un sólido blanco (32 mg, 73 % de rendimiento). LCMS m/z = 415,2 [M+H]+. 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10,26 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,26 (dd, J = 0,8, 2,3 Hz, 1H), 9,16 - 8,99 (m, 1H), 8,75 (dd, J = 1,7, 4,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H),

7,93 (s, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 4,24 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 19,3 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 97

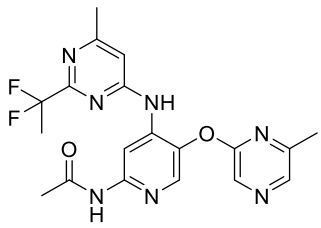
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida



Una mezcla de (2-acetamido-5-metoxipiridin-4-il)(6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (Preparación 278, 27 mg, 60 umol), (1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (20 mg, 90 umol), Pd(dppf)Cl_2:DCM (4,9 mg, 6 umol) y Cs_2CO_3 (58 mg, 0,180 mmol) en dioxano (1 mL) y agua (0,2 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h. La reacción se concentró *al vacío* y se añadió al residuo una disolución de TFA (10 uL, 0,120 mmol) y DCM (2 mL) y la mezcla se agitó durante 16 h. La reacción se evaporó y se purificó mediante (Método U, Gradiente 5-95 %) para producir N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida (3,7 mg, 14 %) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 418 $[M+H]^+$

Ejemplo 98

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metilpirazin-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida



Una mezcla de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 279, 25 mg, 0,077 mmol), 2-cloro-6-metil-pirazina (20 mg, 0,155 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol) y MeCN (2,0 mL) se agitó durante 72 ha 90 °C. La reacción se enfrió a ta, se concentró a sequedad y se purificó mediante prep-HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metilpirazin-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (4,0 mg, 19 % de rendimiento). LCMS m/z = 416,2 [M+H]+.

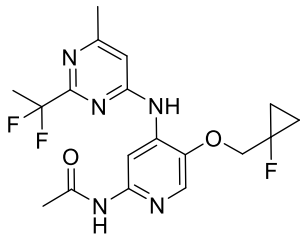
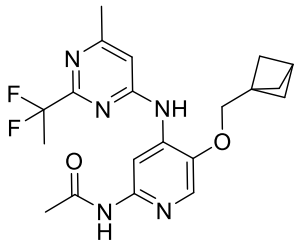
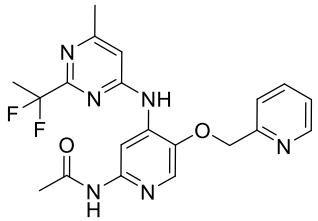
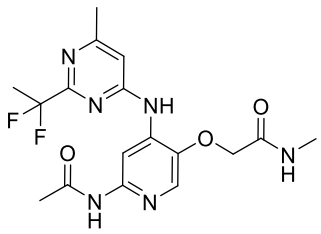
Ejemplos 99 a 137

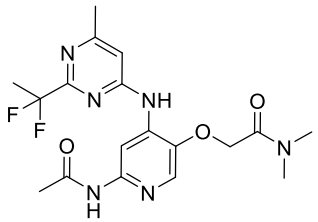
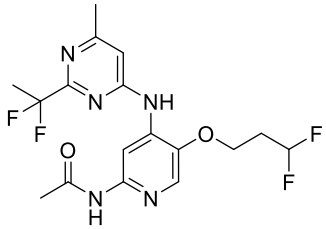
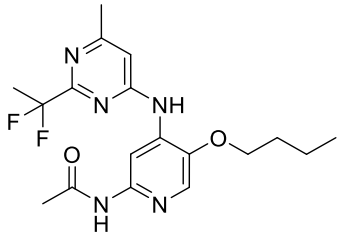
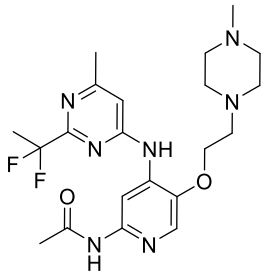
A una disolución de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 279, 25,8 mg, 0,08 mmol) y el alcohol apropiado (0,08 mmol) en tolueno (1,00 mL)se añadió (cianometileno)tributilfosforano (77,1 mg, 0,32 mmol) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h bajo N_2. Las mezclas de reacción se concentraron y los residuos se purificaron mediante -HPLC para dar los productos deseados.

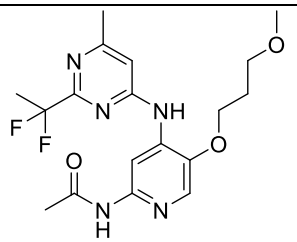
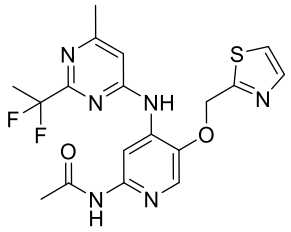
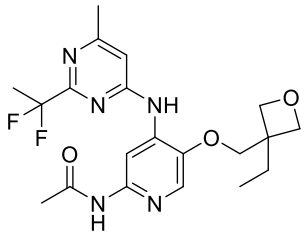
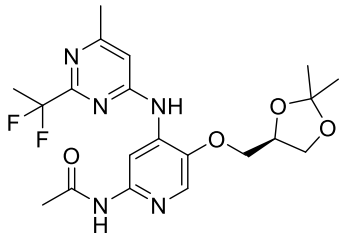
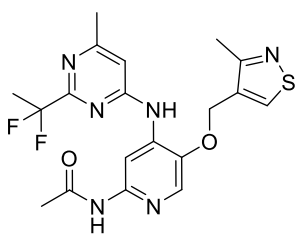
Prep. básica Condiciones de HPLC: Columna: Xtimate C18 150*25mm*5µm; Fase móvil:

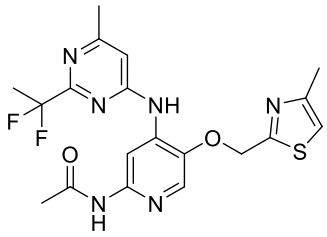
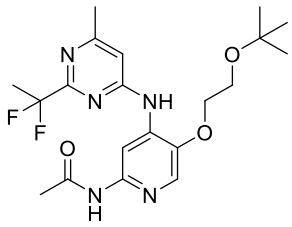
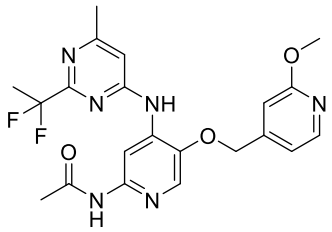
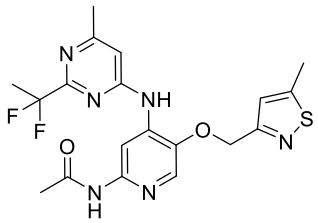
A: NH_4OH/H_2O = 0,05 % v/v; B: CAN; Caudal: 25 mL/min o 30 mL/min;

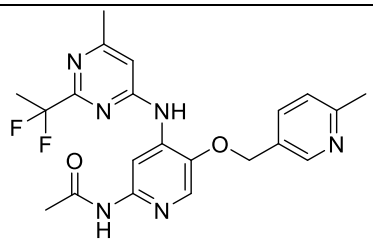
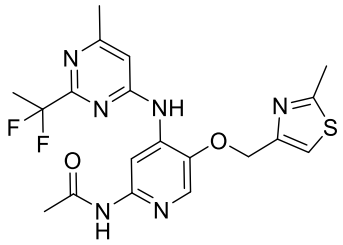
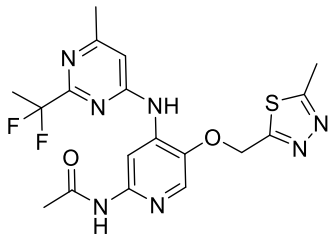
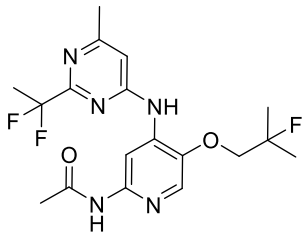
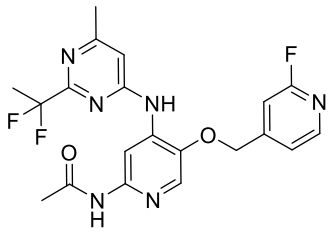
Prep. ácida. Condiciones de HPLC: Columna: Xtimate C18 150*25mm*5µm; Fase móvil: A: FA/H_2O = 0,225 % v/v; B: CAN; Caudal: 25 mL/min o 30 mL/min;

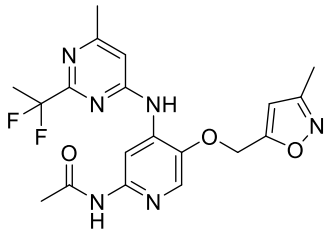
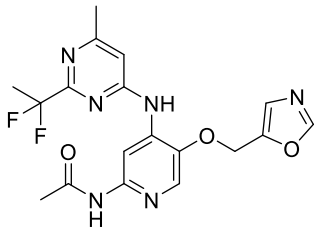
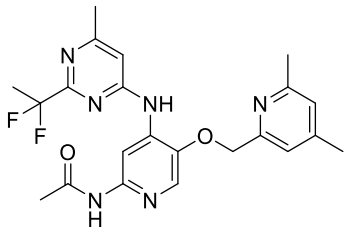
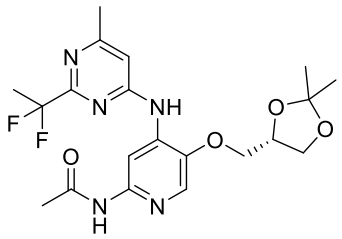
Ejemplo No.	Nombre, Estructura, ROH, Datos	LCMS m/z $[M+H]^+$
99	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-fluorociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (1-fluorociclopropil)metanol	396
100	N-(5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  ROH: biciclo[1.1.1]pentan-1-ilmetanol	404
101	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: piridin-2-ilmetanol	415
102	2-((6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)oxi)-N-metilacetamida  ROH: 2-hidroxi-N-metilacetamida	395
103	2-((6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-	409

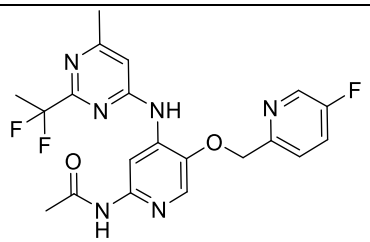
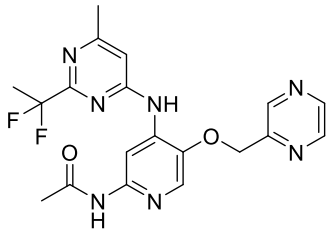
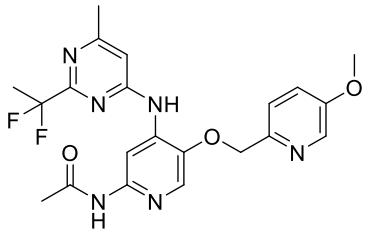
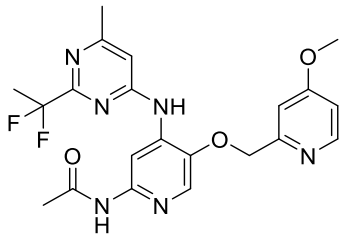
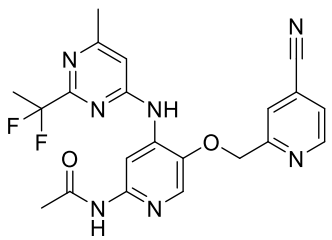
	il)amino)piridin-3-il)oxi)-N,N-dimetilacetamida  ROH: 2-hidroxi-N,N-dimetilacetamida	
104	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3,3-difluoropropoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: 3,3-difluoropropanol	402
105	N-(5-butoxi-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  ROH: butan-1-ol	380
106	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (4-metilpiperazin-1-il)etanol	450
107	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida	396

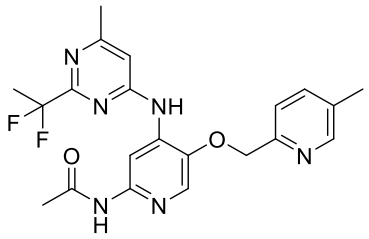
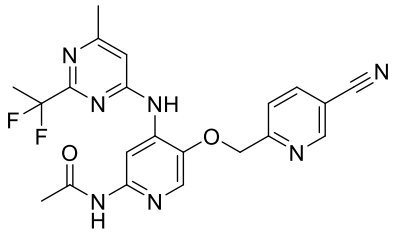
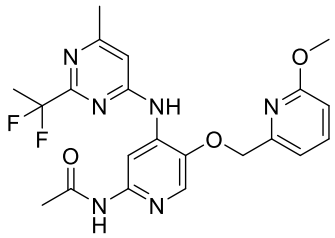
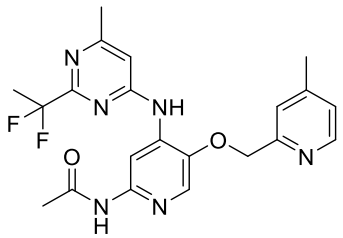
	 ROH: 3-metoxipropanol	
108	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tiazol-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: tiazol-2-ilmetanol	421
109	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (3-etiloxetan-3-il)metanol	422
110	(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol	438
111	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilisotiazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (3-metilisotiazol-4-il)metanol	435

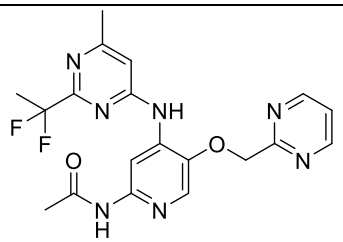
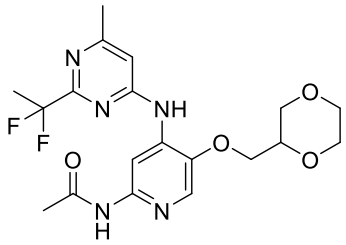
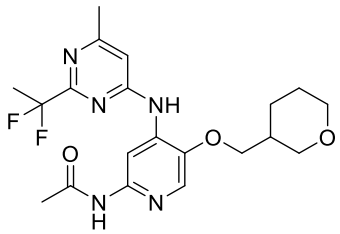
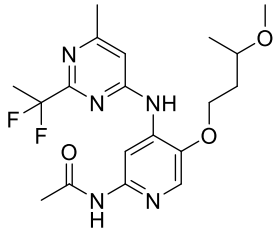
112	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metiltiazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (4-metiltiazol-2-il)metanol	435
113	N-(5-(2-(terc-butoxi)etoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  ROH: 2-(terc-butoxi)etanol	424
114	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (2-metoxipiridin-4-il)metanol	445
115	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metilisotiazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (5-metilisotiazol-3-il)metanol	435
116	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida	429

	 ROH: (6-metilpiridin-3-il)metanol	
117	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (2-metiltiazol-4-il)metanol	435
118	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol	436
119	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-fluoro-2-metilpropoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: 2-fluoro-2-metilpropanol	398
120	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-fluoropiridin-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (2-fluoropiridin-4-il)metanol	433

121	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (3-metilisoxazol-5-il)metanol	419
122	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: oxazol-5-ilmetanol	405
123	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (4,6-dimetilpiridin-2-il)metanol	443
124	(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4- il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol	438
125	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida	433

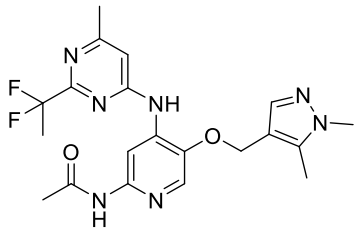
	 ROH: (5-fluoropiridin-2-il)metanol	
126	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (pirazina-2-ilmetanol	416
127	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (5-metoxipiridin-2-il)metanol	445
128	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metoxipiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (4-metoxipiridin-2-il)metanol	445
129	N-(5-((4-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  ROH: (4-cianopiridin-2-il)metanol	440

130	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (5-metilpiridin-2-il)metanol	429
131	N-(5-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  ROH: (5-cianopiridin-2-il)metanol	440
132	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (6-metoxipiridin-2-il)metanol	445
133	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metilpiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (4-metilpiridin-2-il)metanol	429
134	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida	416

	 ROH: pirimidin-2-ilmetanol	
135	N-(5-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  ROH: (1,4-dioxan-2-il)metanol	424
136	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanol	422
137	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxibutoxi)piridin-2-il)acetamida  ROH: 3-metoxibutanol	410

Ejemplo 138

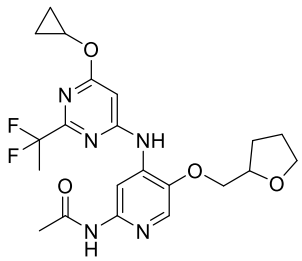
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida



Se añadió DIAD (28 mg, 0,142 mmol) a una disolución de (1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanol (23 mg, 0,190 mmol), PPh_3 (37 mg, 0,142 mmol) y N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 279, 31 mg, 0,095 mmol) en THF (1 mL) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se evaporó y se purificó por HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para proporcionar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida (2,9 mg, 7,3 % de rendimiento) como un sólido tostado. LCMS m/z = 432 $[M+1]^+$.

Ejemplo 139

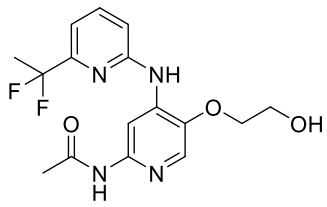
N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida



Se añadió DEAD (25 mg, 0,144 mmol) a una disolución de (tetrahidrofuran-2-il) metanol (10 mg, 0,096 mmol), THF (1 mL), PPh_3 (37 mg, 0,144 mmol) y N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida (Preparación 281, 35 mg, 0,096 mmol) en THF (1 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se evaporó y purificó por HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para producir N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida (5,7 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 140

N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)acetamida

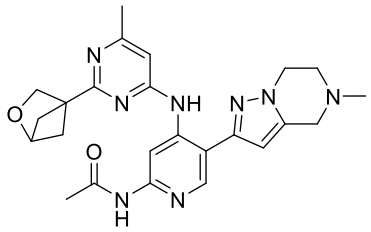


Una solución de *N*-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida (Preparación 56, 32 mg, 0,088 mmol) en DCM (1 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente tribromoborano (88 µL, 1 M en DCM). La reacción se sonicó durante 30 min para ayudar a la disolución, se añadió tribromoborano adicional (88 µL, 1 M en DCM) y la reacción se agitó durante

1 h a 0 °C. La reacción se inactivó añadiendo $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM (2x) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MeOH en DCM) para dar *N*-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)acetamida (14 mg, 45 % de rendimiento). LCMS m/z = 353,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + MeOH-d_4) δ ppm 8,92 (s, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 6,99 - 7,07 (m, 1H), 6,89 - 6,97 (m, 1H), 3,92 - 3,99 (m, 2H), 3,73 - 3,84 (m, 2H), 1,82 - 2,01 (m, 6H).

Ejemplo 141

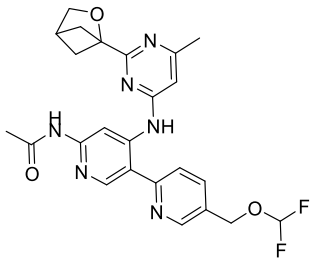
N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida



Un vial que contiene 4-cloro-6-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)pirimidina (Preparación 177, 69 mg, 0,326 mmol), N-(4-amino-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida trifluoroacetato (Preparación 474, 81 mg, 0,203 mmol), Pd_2dba_3 (20 mg, 22 µmol), DIPEA (0,42 mL, 2,41 mmol) Cs_2CO_3 (211 mg, 0,669 mmol), Xantphos (29 mg, 51 µmol) y Xantphos-Pd-G3 (40 mg, 43 µmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó, luego se rellenó con N_2 y luego se calentó a 90 °C durante 17 h. La mezcla se enfrió a ta y luego se filtró a través de Celite®, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-100 % 3:1 EtOAc:EtOH en heptano). El producto se suspendió en EtOH, la mezcla heterogénea se calentó en el evaporador rotatorio a 45 °C sin vacío durante 20 minutos, luego se filtró y el sólido resultante se secó para dar N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco. LCMS m/z = 461,2 $[M+ H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,38 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,31 - 4,27 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,91 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 - 2,36 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (dd, J = 1,5, 4,3 Hz, 2H).

Ejemplo 142

N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

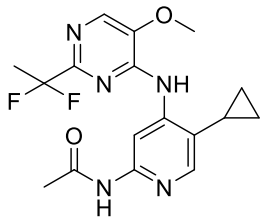


Una mezcla de clorhidrato de N-(4'-amino-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

(Preparación 477, 40 mg, 0,116 mmol), XantPhos-Pd-G3 (11 mg, 11,6 µmol) , Xantphos (6,7 mg, 11,6 µmol), K_3PO_4 (86 mg, 0,406 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó con N_2, luego se añadió 2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-4-cloro-6-metilpirimidina (Preparación 176, 37 mg, 0,174 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-90 %-EtOH 3:1 con NH_4OH al 2 % en heptano) para dar N-(4'-((2-(2 -oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (32 mg, 57% de rendimiento). LCMS m/z = 483 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 9,43 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,57 (t, 1H, *J*=74,5 Hz), 5,05 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,4-2,5 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,96-1,98 (m, 2H).

Ejemplo 143

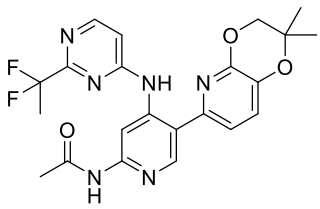
N-(5-ciclopropil-4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(5-ciclopropil-4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 38 mg, 44 %, a partir de N-(4-amino-5-ciclopropilpiridin-2-il)acetamida (Preparación 371) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidina (Preparación 154) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 141. LCMS m/z = 364,1 $[M+ H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10,22 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 6H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 0,96 - 0,91 (m, 2H), 0,62 - 0,58 (m, 2H).

Ejemplo 144

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)trifluoroacetato de acetamida

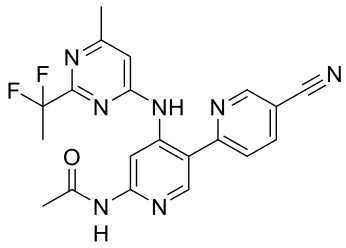
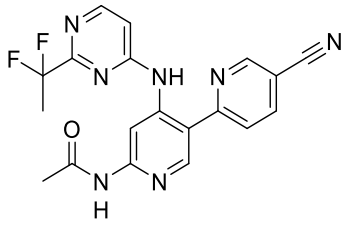


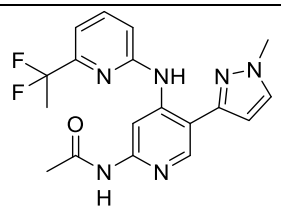
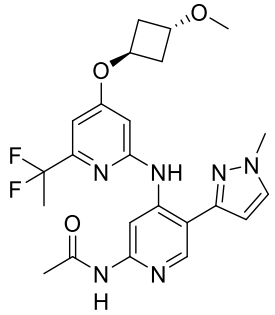
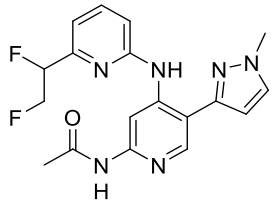
Una mezcla de 2-cloro-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)piridin-4-amina (Preparación 496, 50 mg, 0,16 mmol), 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148, 34 mg, 0,19 mmol), Cs_2CO_3 (104 mg, 0,32 mmol), Pd_2dba_3 (3,6 mg, 4,0 umol), y XantPhos (5,5 mg, 9,5 umol) en dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 20 h. La reacción se retiró del calentamiento, se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 um y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta sequedad. La mezcla en crudo se purificó mediante prep-HPLC (Método V, Gradiente: 5-95 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)trifluoroacetato de acetamida (32 mg,

45 % de rendimiento). LCMS m/z = 457,2 [M+H]+. 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,87 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,10 - 9,06 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 3H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 145 a 149

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de la amina y el haloheterociclo apropiados, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 144.

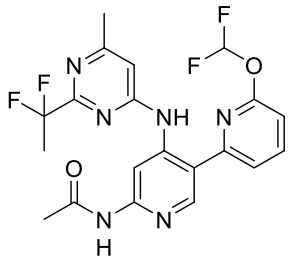
Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
145	N-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  SM: Clorhidrato de N-(4'-amino-5-ciano-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (Preparación 451) y cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) PE/EtOAc 1/0 a 0/1 columna; (122,1 mg, 68,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 12,29 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,61-8,69 (m, 2H), 8,14 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).
146	N-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  SM: clorhidrato de N-(4'-amino-5-ciano-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (Preparación 451) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148) Columna de gel de sílice PE/EtOAc 1/0 a 0/1; Sólido blanco, 97,5 mg, 62,5 % de rendimiento. LCMS m/z = 396,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11,79 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,10-9,16 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (t, *J* =19,2 Hz, 3H).
147	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida

	 SM: N-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 481) y 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método B, 32-62 %); 48 mg, 28,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 373,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,35 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,16 (t, *J* = 19,6 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H).
148	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 481) y 2-cloro-6-(1,1-difluoroetilo)- 4-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridina (Preparación 88) prep-HPLC (Método R, Gradiente 39-59 %) 80,0 mg, 30,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 473,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ ppm: 10,96 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,93-4,97 (m, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,44-2,52 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 6H).
149	N-(4-((6-(1,2-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (preparación 481) y 2-bromo-6-(1,2-difluoroetil)piridina (preparación 185) Prep HPLC (Método R, Gradiente 26-56 %) 65,0 mg, 40,4 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 373,0 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

	11,11 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,01-5,24 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 150

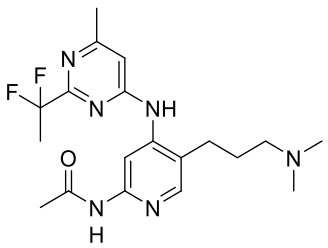
N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

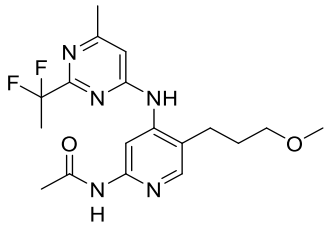
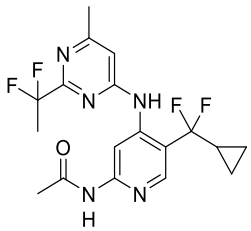
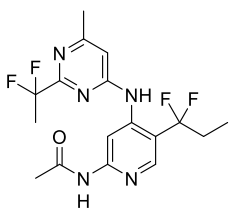


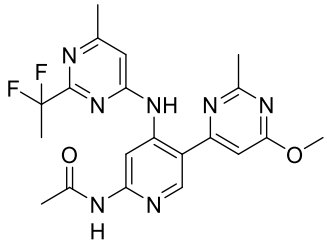
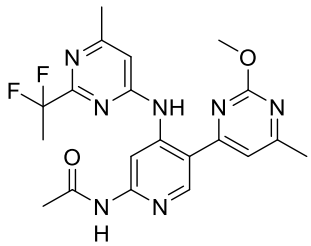
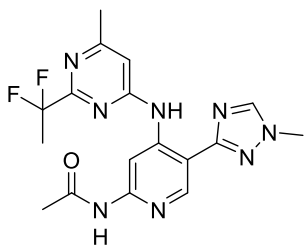
A una disolución de clorhidrato de N-(4'-amino-6-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (Preparación 452, 140,0 mg, 0,476 mmol) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 100,8 mg, 0,523 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió K_3PO_4 (606,0 mg, 2,85 mmol), Xantphos (27,5 mg, 47,6 umol) y $Pd_2(dba)_3$ (43,6 mg, 47,6 umol). La reacción se agitó a 100 °C durante 6 h en N_2. La mezcla enfriada se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por prep-HPLC (Método AA, Gradiente 32-62 %) para dar N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (26,3 mg, 12,3 % de rendimiento) como un sólido blanco . LCMS m/z = 451,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,61 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H), 7,56-7,95 (m, 2H), 7,06 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,96 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).

Ejemplos 151 a 157

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de la amina aromática adecuada y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 150.

Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
151	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2-il)acetamida (Preparación 369) Prep-HPLC (Método B, 30-59 %). 52,1 mg, 31,4 % de rendimiento, como un sólido

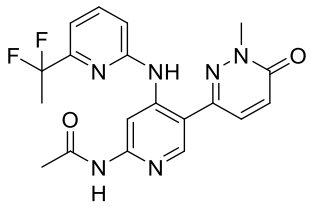
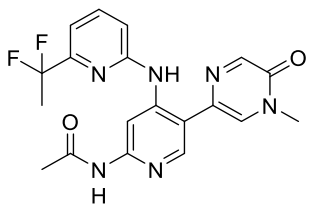
	blanco. LCMS m/z = 393,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,69 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,20-2,22 (m, 5H), 2,04 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,87-1,90 (m, 2H).
152	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxipropil)piridin-2-il)acetamida  SM: clorhidrato de N-(4-amino-5-(3-metoxipropil)piridin-2-il)acetamida (Preparación 370) Prep-HPLC (Método B, 30-60 %). 28,2 mg, 19,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 380,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,67 (brs, 1H), 8,40-8,44 (m, 2H), 8,05 (brs, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,37 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 2,73-2,74 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,07 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,88-1,93 (m, 2H).
153	N-(5-(ciclopropildifluorometil)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetamida (Preparación 381) prep-HPLC (Método R, Gradiente 27-57%) 5,7 mg, 11,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 398,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,69 (s, 1H), 8,68-8,74 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,87-2,00 (m, 4H), 0,64-0,73 (m, 4H).
154	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1,1-difluoropropil)piridin-2-il)acetamida  SM: trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(1,1-difluoropropil)piridin-2-il)acetamida (Preparación 382)

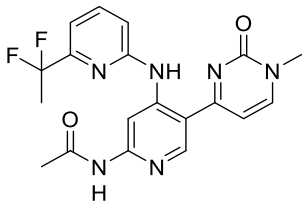
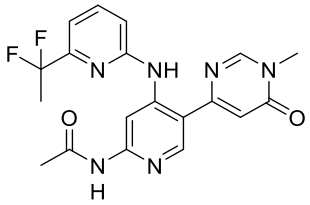
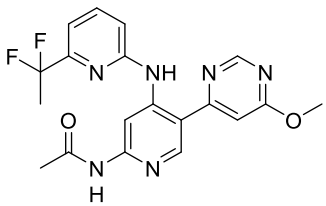
	prep-HPLC (Método R, Gradiente 34-64 %) 16,1 mg, 43,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 386,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,23-2,29 (m, 5H), 2,09 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,05 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).
155	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: Clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 462) *prep*-HPLC (Método S, Gradiente 38-66 %) 20,5 mg, 16,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 430,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13,01 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (t, J=18,5 Hz, 3H).
156	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 463) Prep-HPLC (Método G, 32-62 %). 46,81 mg, 31,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 430,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,74 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (t, *J*=19,0 Hz, 3H)
157	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina-2-il)acetamida 

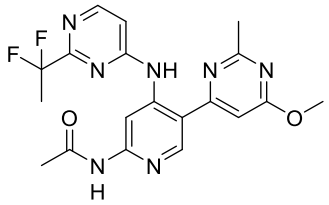
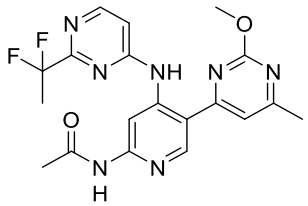
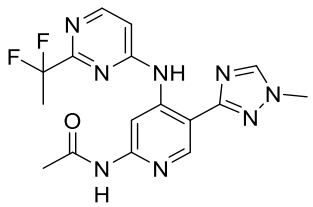
	SM: Clorhidrato de N-(4-amino-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 466) Prep-HPLC (Método G, Gradiente 30-60 %). LCMS m/z = 389,1 $[M+H]^+$ 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,35 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,08 - 2,18 (m, 6H).

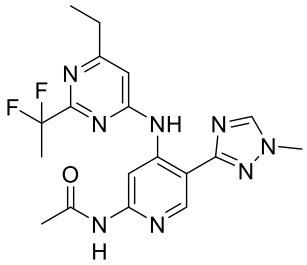
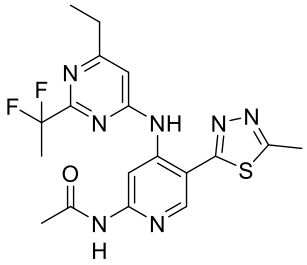
Ejemplos 158 a 171

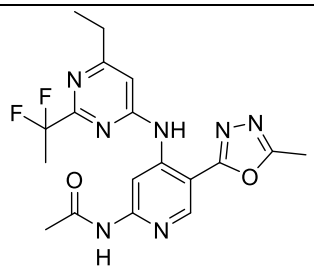
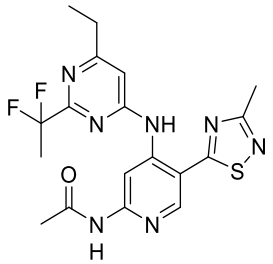
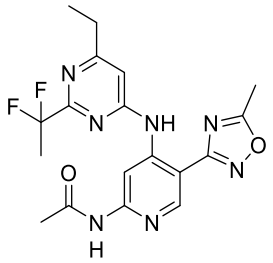
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de la amina aromática y el haloheterociclo adecuados, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 150.

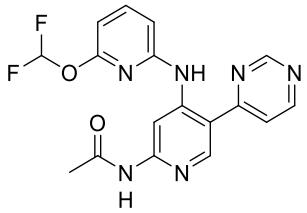
Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
158	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: N-(4-amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 475) y 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método B, 27-57%). 66,0 mg, 57,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 401,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,49 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (t, J = 19,6 Hz, 3H)
159	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: Clorhidrato de N-(4-amino-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 455) y 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Method B, 23-51 %). 35 mg, 12,6 % como un sólido blanco. LCMS m/z = 401,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,36 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,19 (d,

	J=7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 6H).
160	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: trifluoroacetato de N-(4-amino-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 476) y 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método B, 22-51 %). 35 mg, 32,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 401,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13,66 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,94 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,02 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,11-2,21 (m, 6H).
161	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: clorhidrato de N-(4-amino-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (preparación 456) y 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método B, 25-55 %). 10,7 mg, 29,2 % de rendimiento, como sólido blanco. LCMS m/z = 401,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 11,07 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,87 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 6H).
162	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 458) y 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método C, 40 % - 70 %). 25 mg, 40,5 % de rendimiento, como un sólido

	amarillo. LCMS m/z = 401,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 12,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,31 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (t, *J*=19,0 Hz, 3H).
163	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: Clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 462) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetilo) pirimidina (Preparación 148) *prep*-HPLC (Método S, Gradiente 34-63 %) 13,2 mg, 10,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13,28 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,57-8,59 (m, 2H), 8,20 (br s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (t, *J*=18,5 Hz, 3H).
164	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (preparación 457) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (preparación 148) Prep-HPLC (Método G, 30-60 %). 40,6 mg, 28,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,77 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,06 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95-2,05 (m, 3H).
165	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: Clorhidrato de N-(4-amino-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-

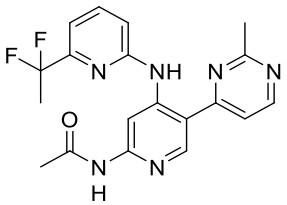
	il)acetamida (Preparación 466) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148) Prep-HPLC (Método C, 17% a 47%). 10 mg, 8,9 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 375,1 $[M+H]^+$. 1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 11,41 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,56 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,98 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,05 (S, 3H), 2,15-2,25 (m, 6H).
166	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina-2-il)acetamida  SM: clorhidrato de N-(4-amino-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (preparación 466) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (preparación 94) Prep-HPLC (Método R, Gradiente 33-53 %) 28 mg, 18,70 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 403,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,27 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H) 8,13-8,19 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,82 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,14-2,24 (m, 6H), 1,35 (t, J=7,6 Hz, 3H)
167	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida (preparación 467) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (preparación 94) Prep-HPLC (Método B, 32-60 %). 25,9 mg, 30,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 420,1 $[M+H]^+$ 1H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,81-2,87 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (t, J=19,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J=7,5 Hz, 3H).
168	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida

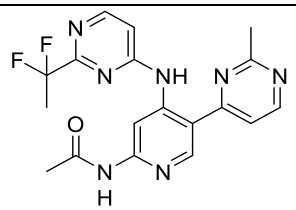
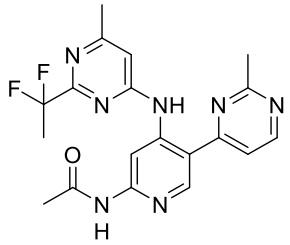
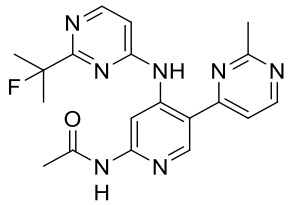
83-2	 SM: clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida (preparación 468) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (preparación 94) Prep-HPLC (Método C, Gradiente 29-59 %). 35 mg, 40,5 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 404,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 10,98 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,85 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,24-2,27 (m, 3H), 2,17-2,21 (m, 3H), 1,35 (t, J=7,5 Hz, 3H).
169	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida  SM: clorhidrato de N-(4-amino-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida (preparación 469) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (preparación 94) Prep-HPLC (Método B, 40-67%). 8,3 mg, 9,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 420,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,95 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,84-2,88 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (t, J=18,5 Hz, 3H), 1,36 (t, J=7,5 Hz, 3H).
170	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: Clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (preparación 470) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (preparación 94) Prep-HPLC (Método C, Gradiente 29-59 %). 67 mg, 38,7 % de rendimiento, como

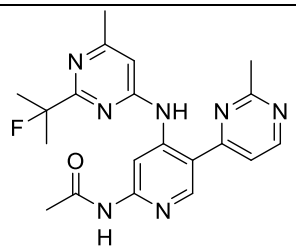
	un sólido amarillo. LCMS m/z = 402,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 11,23 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 9H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
171	N-(4-((6-(difluorometoxi)piridin-2-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: Clorhidrato de N-(4-amino-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 454) y 2-cloro-6-(difluorometoxi)piridina Prep-HPLC (Método R, Gradiente 36-66 %). 80,66 mg, 28,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 373,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,47 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,88 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 8,20-8,24 (m, 1H), 8,12 (t, *J*= 73,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 172 a 176

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 459) y el haluro apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 150.

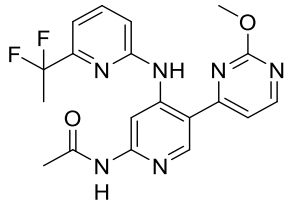
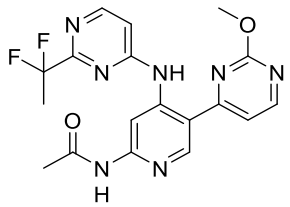
Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
172	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método C, 34 % a 64 %). 20 mg, 12,7 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 385,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 13,03 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,73 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,57 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (t, J=19,0 Hz, 3H).
173	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida

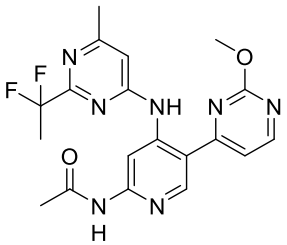
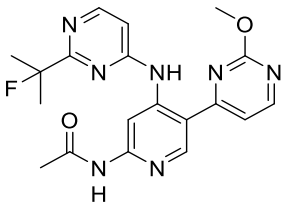
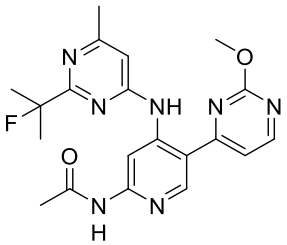
	 SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148) *prep*-HPLC (Método S, Gradiente 25-55 %) 27,6 mg, 31,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 386,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13,26 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,77 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,63 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (t, *J*= 18,8 Hz, 3H)
174	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) Prep-HPLC (Método D, 26-56 %). 19 mg, 19,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 400,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13,07 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,59 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (t, J=19,2 Hz, 3H).
175	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina (Preparación 207) *prep*-HPLC (Método S, Gradiente 25-55 %) 51,0 mg, 46,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 382,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13,10 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,68-8,74 (m, 2H), 8,55 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,59 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 5,6 Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,82-1,92 (m, 6H).
176	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida

	 SM: 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina (Preparación 157) prep-HPLC (Método S, Gradiente 25-55 %) 28 mg, 28,7% de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 396,3 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,92 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,73 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,85 (s, 3H)

Ejemplos 177 a 181

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 457) y el haluro apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 150.

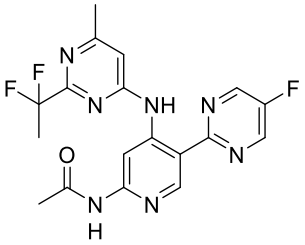
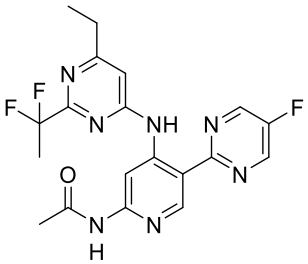
Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
177	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridina HPLC (Método P: Gradiente 34-64 %). 90,0 mg, 29,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 401,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,55 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,59-5,60 (m, 3H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,15 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (t, *J*=19,0 Hz, 3H).
178	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148)

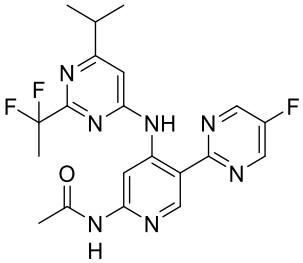
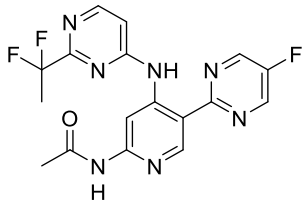
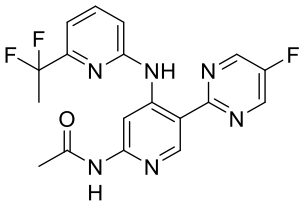
	Prep-HPLC (Método C, Gradiente 32-62 %). 10 mg, 12,9 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 402,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 12,86 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59-8,62 (m, 2H), 8,18-8,20 (m, 1H), 7,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (t, J = 18,8 Hz, 3H).
179	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) Prep-HPLC (Método C, 36 % a 66 %) 18 mg, 22,5 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 12,62 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,07(s, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H).
180	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina (Preparación 207) prep-HPLC (Método R, Gradiente 25-55 %) 29,8 mg, 26,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 398,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) *δ* ppm 12,62 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 8,55 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,39 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,84 (s, 3H)
181	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina (Preparación 157)

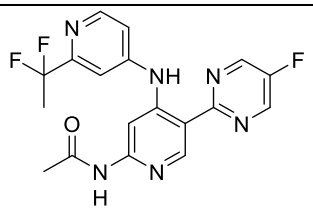
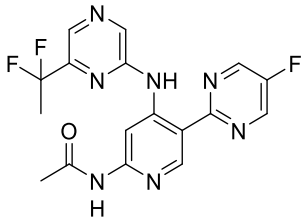
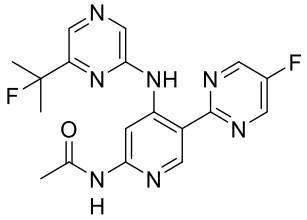
	prep-HPLC (Método R, Gradiente 30-60 %) 21,18 mg, 25,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 412,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,59 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,68 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

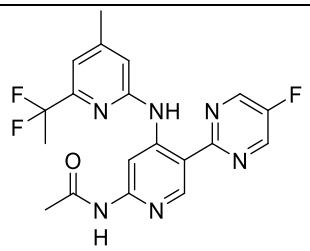
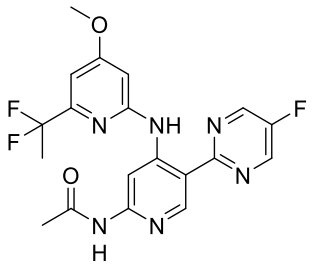
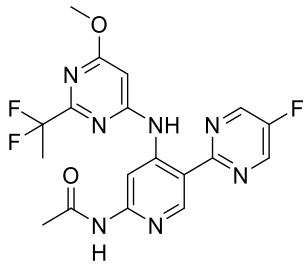
Ejemplos 182 a 192

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 460) y el haluro apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 150.

Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
182	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) Prep-HPLC (Método G, 30-60 %). 106 mg, 65,0 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 404,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,06-2,17 (m, 6H).
183	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94) Prep-HPLC (Método B, 38-68 %). 180 mg, 42,7 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 418,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,15 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,32 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,83 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (t, J=18,8 Hz, 3H), 1,35 (t, J=7,5 Hz, 3H)
184	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-

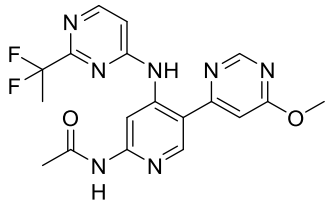
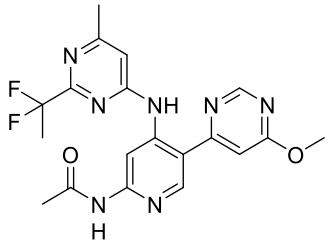
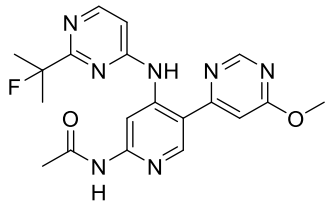
	il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidina (Preparación 142) Prep-HPLC (Método B, 40-70 %). 48 mg, 23,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 432,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 9,29-9,32 (m, 2H), 8,89 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,97-3,03 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (t, J = 18,8 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 6H).
185	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148) Prep-HPLC (Método B, 33-63 %). 80 mg, 58,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 390,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,30 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,62 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 2,06-2,16 (m, 6H)
186	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método B, 37-65 %). 63 mg, 32,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 389,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,00 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 2,13-2,23 (m, 6H).
187	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida

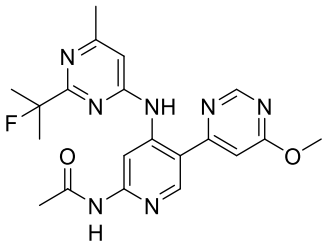
	 SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método B, 34-64 %). 16,9 mg, 17,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 389,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,49 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,01-2,11 (t, *J*=12,5 Hz, 3H).
188	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método B, 35-65 %). 27,0 mg, 26,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 390,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 12,61 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 2,20-2,28 (m, 6H).
189	N-(4-((6-(2-fluoropropan-2-il)pirazin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-cloro-6-(2-fluoropropan-2-il)pirazina Prep-HPLC (Método B, 30-60 %). 10,0 mg, 8,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 386,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,48 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,48 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).
190	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida

	 SM: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridina (Preparación 128) Prep-HPLC (Método B, 46-66 %). 73,0 mg, 57,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 403,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,98 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,48 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11-2,23 (m, 6H).
191	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-metoxipiridin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)-4-metoxipiridina (Preparación 131) Prep-HPLC (Método B, 42-72 %). 8,52 mg, 12,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 419,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,96 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (t, *J*=19,0 Hz, 3H).
192	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidina (Preparación 97) Prep-HPLC (Método B, 35-65 %). 62,3 mg, 42,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 420,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 12,09 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,44 (br s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).

Ejemplo 193 a 196

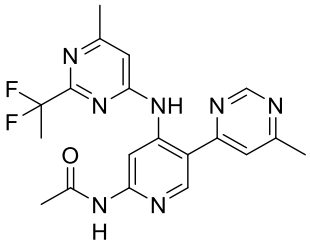
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 458) y el haluro apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 150.

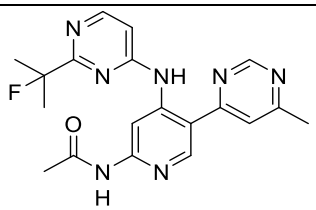
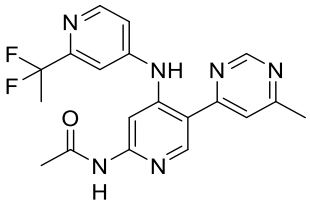
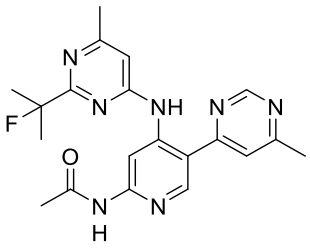
Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
193	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148) *prep*-HPLC (Método Y, Gradiente 22-52 %). 16,8 mg, 21,70 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 402,0 $[M+H]^{+.}$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,61 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50-8,64 (m, 2H), 8,50-8,64 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).
194	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) *Prep*-HPLC (Método R, Gradiente 33-53 %). 9,1 mg, 5,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,29 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 6H).
195	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina (Preparación 207) Prep-HPLC (Método D, 18-48 %). 7,2 mg, 6,70 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 398,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,47 (s,

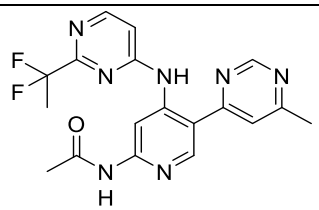
	1H), 9,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).
196	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) Prep-HPLC (Método B, 37-67%). 36 mg, 32,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 412,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,35 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Ejemplos 197 a X

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 461) y el haluro apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 150.

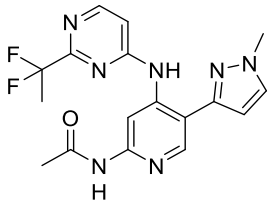
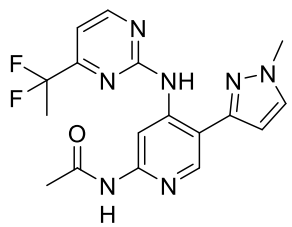
Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
197	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) Prep-HPLC (Método B, 21-51 %). 35,1 mg, 49,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 400,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 12,72 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (t, *J*=19,0 Hz, 3H).
198	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida

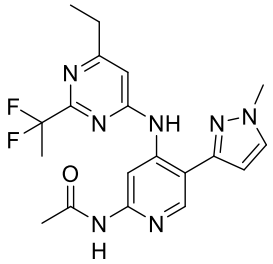
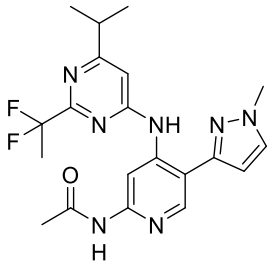
	 SM: 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina (Preparación 207) Prep-HPLC (Método R, Gradiente 25-55 %) 28,0 mg, 41,5 % de rendimiento, como sólido amarillo. LCMS m/z = 382,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,64 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,80 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).
199	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)piridina Prep-HPLC (Método R, Gradiente 21-51 %) y Prep-HPLC (Método D, 16-46 %) 20,8 mg, 18,9 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 385,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* ppm 11,87 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,38-8,47 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H).
200	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidina (Preparación 157) Prep-HPLC (Método D, 14-42 %). 41 mg, 36,3 % de rendimiento, como sólido amarillo. LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,44 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).
201	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida

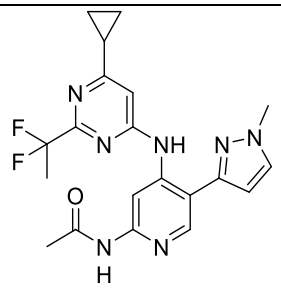
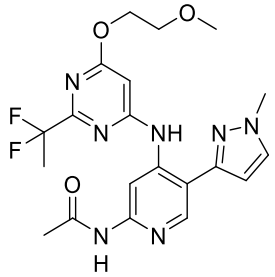
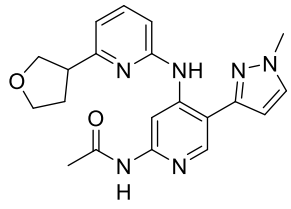
	 SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148) prep-HPLC (Método R, Gradiente 22-52 %). 22,1 mg, 53,5 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 386,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 12,85 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,96 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (t, *J*=19,0 Hz, 3H).

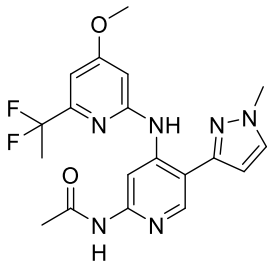
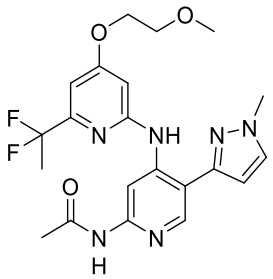
Ejemplos 202 a 212

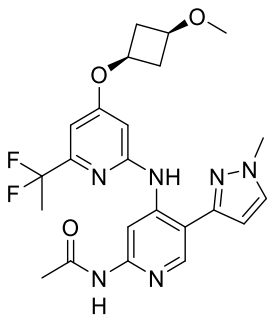
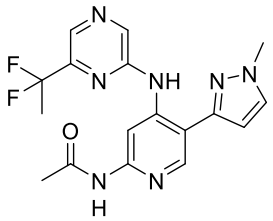
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de N-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 481) y el haluro apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 150.

Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
202	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148) *prep*-HPLC (Método K, Gradiente 32-62 %). 15 mg, 11,6 % de rendimiento, como sólido blanco. LCMS m/z = 374,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,55 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 6H).
203	N-(4-((4-(1,1-difluoroetil)pirimidin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-cloro-4-(1,1-difluoroetil)pirimidina

	prep-HPLC (Método P, Gradiente 35-65 %),2 0 mg, 12,7 % de rendimiento, como sólido blanco. LCMS m/z = 374,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,62 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,45 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,11-2,24 (m, 6H).
204	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94) *prep*-HPLC (Método S, Gradiente 33-63 %) 75,4 mg, 57,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 402,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,48 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,84 (q, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,15-2,28 (m, 6H), 1,36 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).
205	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidina (Preparación 142) HPLC (Método O, Gradiente 35-65 %). 55,0 mg, 23,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 416,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,25 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,46 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3 H), 2,98-3,09 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 6H), 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 6H).
206	N-(4-((6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida

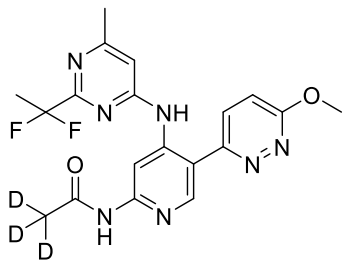
	 SM: 4-cloro-6-ciclopropil-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 155) Prep-HPLC (Método B, 40-70 %) 23,5 mg, 16,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 414,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 11,19 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,45 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,62 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (t, *J*=18,8 Hz, 3H), 1,99-2,02 (m, 1H), 1,19-1,21 (m, 2H), 1,05-1,08 (m, 2H).
207	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidina (Preparación 158) *prep*-HPLC (Método P, Gradiente 33-63 %). 61,0 mg, 41,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,42 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,38-8,43 (m, 2H), 7,45 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,60-4,63 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,74-3,77 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,11-2,25 (m, 6H).
208	N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((6-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-bromo-6-(tetrahidrofurano-3-il)piridina *prep*-HPLC (Método S, Gradiente 26-56 %) 26,2 mg, 21,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 379,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,91 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,43 (d,

	J=2,4 Hz, 1H), 6,61-6,88 (m, 2H), 6,61 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,21-4,26 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95-4,00 (m, 2H), 3,60-3,62 (m, 1H), 2,38-2,43 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).
209	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-metoxipiridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-bromo-6-(1,1-difluoroetil)-4-metoxipiridina (Preparación 131) *prep*-HPLC (Método P, Gradiente 36-66 %). 60,0 mg, 57,5 % rendimiento, como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,97 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,57-6,62 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,09-2,22 (m, 6H).
210	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-(2-metoxietoxi)piridina (Preparación 161) HPLC (Método N, Gradiente 28-58 %). 26,3 mg, 16,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 447,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,13 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,26-4,33 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,07-2,17 (m, 6H).
211	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida

	 SM: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-4-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridina (Preparación 89) *prep*-HPLC (Método S, Gradiente 26-56 %) 48,5 mg, 31,7% de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 473,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,98 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,89-2,95 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 8H)
212	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridina prep-HPLC (Método P, Gradiente 28-58 %). 57,8 mg, 38,1 % de rendimiento, como un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z = 374,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,12 (s, 1H), 10,34 (br s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 6,65 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,19-2,32 (m, 6H).

Ejemplo 213

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida-2,2,2-d3

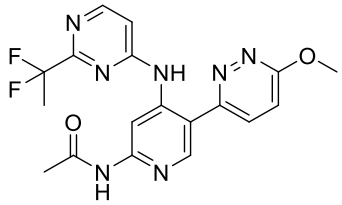


Un vial que contiene 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92, 48 mg, 0,249 mmol), N-(4-amino-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridina-2-il)acetamida-2,2,2-d3 trifluoroacetato

(Preparación 473, 61 mg, 0,162 mmol), K_3PO_4 (121 mg, 0,572 mmol), Xantphos (33 mg, 57 umol), DIPEA (0,2 mL, 1,15 mmol) y Pd_2dba_3 (23 mg, 25 umol) en dioxano (2 mL), se desgasificó y luego se rellenó con N_2 y luego se calentó a 95 °C durante 1,5 h. La mezcla enfriada se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó eluyendo con (25-85 % 3:1 EtOAc: EtOH en heptano). El producto se purificó adicionalmente por HPLC (Método U, Gradiente 5-60 %), para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida-2,2,2-d3 (7 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 419,1 $[M+ H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,54 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,22 (dd, J = 2,3, 9,3 Hz, 1H), 7,40 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 4,10 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,42 (br s, 3H), 2,04 (br t, J = 19,2 Hz, 3H).

Ejemplo 214

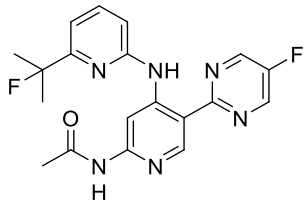
Trifluoroacetato de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida



Una mezcla de N-(4-amino-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 434, 50 mg, 0,19 mmol), 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina (Preparación 148, 50 mg, 0,29 mmol), K_3PO_4 (82 mg, 0,39 mmol) y [XantPhos Pd(alil)]Cl (7,3 mg, 9,6 mmol) en 2-MeTHF (2 mL) se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 um y se enjuagó con EtOAc (5 mL). El filtrado se concentró a sequedad y la mezcla bruta se purificó mediante prep-HPLC (Método V, Gradiente 5-95 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4- trifluoroacetato de il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (6,3 mg, 8 % de rendimiento). LCMS m/z = 402,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,48 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,09 - 8,96 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 - 8,49 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 215

N-(4-((6-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida

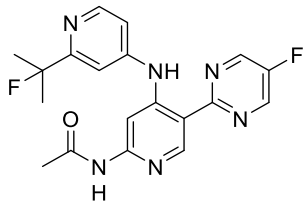


A una disolución de 2-bromo-6-(2-fluoropropan-2-il)piridina (preparación 130, 100 mg, 0,459 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida (preparación 460, 113,4 mg, 0,459 mmol), Cs_2CO_3 (298,8 mg, 0,917 mmol) y Brettphos Pd G3 (41,6 mg, 45,9 umol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 2 h bajo N_2. La mezcla

se concentró y se purificó por Prep-HPLC (Método B, 40-70 %) para dar N-(4-((6-(2-fluoropropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida (50,8 mg, 28,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 385,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,33 (s, 2H), 8,71 (s, 2H), 8,36 (br s, 1H), 7,67 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

Ejemplo 216

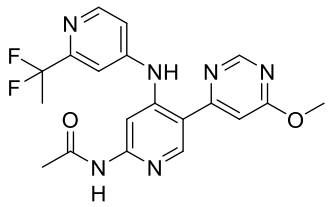
N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)piridin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((2-(2-Fluoropropan-2-il)piridin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida como un blanco sólido, 10,8 mg, 28 % de rendimiento, a partir de 4-bromo-2-(2-fluoropropan-2-il)piridina y clorhidrato de N-(4-amino-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 460), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 215. LCMS m/z = 385,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,21 (s, 1H), 9,08-9,35 (m, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,22-8,43 (m, 3H), 7,17 (dd, J=5,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,60 (s, 3H)

Ejemplo 217

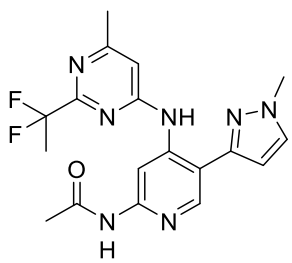
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 65,7 mg, 64 %, a partir de clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 458) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)piridina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 215. LCMS m/z = 401,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* ppm 11,71 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,53-8,56 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 5,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (t, *J*= 18,8 Hz, 3H)

Ejemplo 218

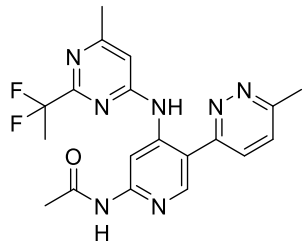
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida



A una disolución en agitación de N-(4-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 481, 35 mg, 0,151 mmol) y 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metil-pirimidina (Preparación 92, 37,9 mg, 0,197 mmol) en dioxano (1 mL) se añadió Cs_2CO_3 (98,6 mg, 0,303 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó utilizando N_2 durante 15 minutos. Se añadieron BrettPhos Pd G3 (27,44 mg, 30,3 umol) y BrettPhos (32,50 mg, 60,5 umol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró *al vacío.* El crudo se purificó por HPLC (Método V, Gradiente 5-95 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1 -metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 9,5 mg, 16,2 %. LCMS m/z = 388,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,23 – 2,11 (m, 6H).

Ejemplo 219

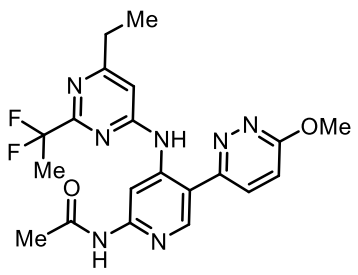
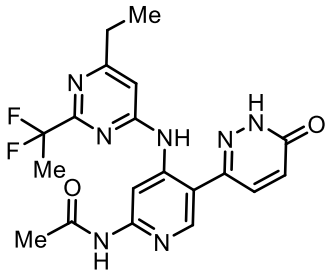
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida



Una mezcla de 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidina (Preparación 92) (115 mg, 0,597 mmol), N-(4-amino-5-(6-metilpiridazin-3-il) clorhidrato de piridin-2-il)acetamida (Preparación 471, 102 mg, 0,365 mmol), Cs_2CO_3 (333 mg, 1,02 mmol), BINAP (80 mg, 0,129 mmol), DIPEA (1,4 mL, 8,04 mmol) y KOAc (11 mg, 49 umol) en dioxano (2 mL) se desgasificó y luego se rellenó con N_2, se calentó a 95 °C y se agitó durante 8 h. La mezcla enfriada se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (10-85 % 3:1 EtOAc: EtOH en heptano) El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC (Método U, Gradiente 5-55 %) para dar un sólido blanco como N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (8,5 mg, 5 % de rendimiento). LCMS m/z = 399,9 [M+ H]+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 11,93 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (br t, J = 19,2 Hz, 3H).

Ejemplo 220 y 221

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida y N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida

y

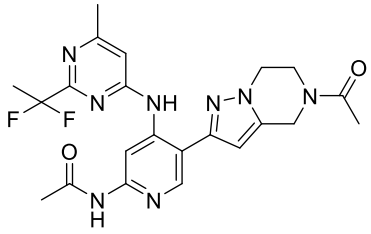
A una disolución de una mezcla de hidrocloruro de N-(4-amino-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida y clorhidrato de N-(4-amino-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 450, 150 mg, 0,51 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió Xantphos (58,7 mg, 0,10 mmol), 4-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidina (Preparación 94, 104,8 mg, 0,51 mmol), Cs_2CO_3 (331 mg, 1,01 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46,45 mg, 0,051 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Método R, Gradiente 35-64 %) para proporcionar:

Pico 1, N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (sólido blanco: 35,5 mg, 16 %). LCMS m/z = 430,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,19 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H), 7,17 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,81 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,14-2,25 (m, 6H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Pico 2, N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (sólido blanco: 30,2 mg, 14 %). LCMS m/z = 416,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,24 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30-8,33 (m, 2H), 7,85 (br s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,94 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,00-2,10 (m, 6H), 1,30 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 222

N-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida trifluoroacetato

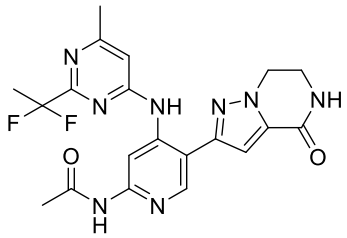


Un vial que contiene 1-(2-yodo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etano-1-ona (Preparación 337, 111 mg, 0,382 mmol), N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486, 334 mg, 0,77 mmol), SPhos-Pd-G3 (39 mg, 50 µmol) y K_3PO_4 (solución acuosa 1,5 M, 0,8 mL, 1,2 mmol) en 2- Se desgasificó MeTHF (2 mL), luego se rellenó con N_2 y luego se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de Celite®, lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20- 100 % 3:1 EtOAc: EtOH en heptano). El producto se purificó adicionalmente por HPLC (Método V: Gradiente 5-40 %) para dar N-(5-(5-acetil-4,5,6,7-

tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (sal de TFA) (6 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 471,2 $[M+ H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DCM-d_2) δ (ppm) = 12,34 (br d, J = 19,8 Hz, 1H), 12,09 (br d, J = 11,0 Hz, 1H), 9,96 - 9,88 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,18 (br t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,03 (br t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (d, J = 15,3 Hz, 3H), 2,16 (t, J = 18,9 Hz, 3H).

Ejemplo 223

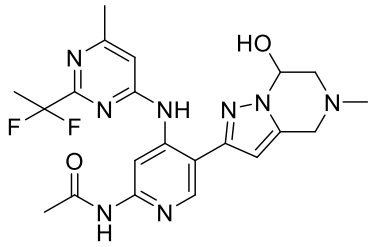
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida, 3 mg, 2 %, a partir de 2-bromo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (Preparación 344) y N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 222. LCMS m/z = 443,1 $[M+ H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,03 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 6H).

Ejemplo 224

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7-hidroxi-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

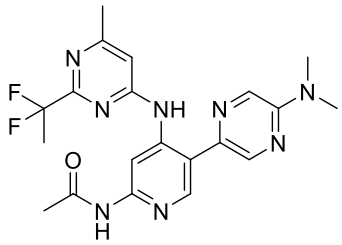


Un vial que contenía 2-bromo-7-fluoro-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 350, 100 mg, 0,427 mmol), N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486, 317 mg, 0,732 mmol), PCy_3-Pd-G3 (64 mg, 88 µmol) y KOAc (1,5 M, 1,50 mmol, 1 mL) en dioxano (4 mL) se desgasificó y luego se rellenó con N_2 luego se calentó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla enfriada se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-100 % de EtOAc con 2 % de dimetiletilamina en heptano y luego 100 % de EtOAc:EtOH 3:1). El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC (Método U, Gradiente 5- 55 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-

6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7-hidroxi-5-metil-4,5,6, 7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (3 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS m/z = 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,67 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,24 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 3,72 - 3,57 (m, 2H), 3,04 (br dd, J = 4,0, 12,2 Hz, 1H), 2,74 (br dd, J = 4,9, 12,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 6H).

Ejemplo 225

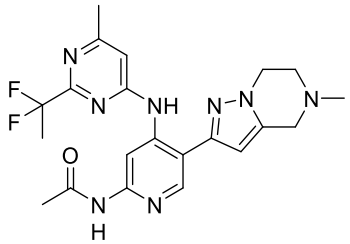
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida



Una mezcla de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486, 25 mg, 0,058 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,3 mg, 5,8 mmol), PCy_3 (3,2 mg, 12 mmol), 5-bromo-N,N-dimetil-pirazin-2-amina (23 mg, 0,115 mmol), K_2CO_3 (16 mg, 0,115 mmol), 2-MeTHF (2,0 mL) y agua (1,0 mL) se agitó durante 2 h a 90 °C. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con 3:1 EtOAc:EtOH (3 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante prep-HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (2,4 mg, 10 % de rendimiento). LCMS m/z = 429,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 226

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

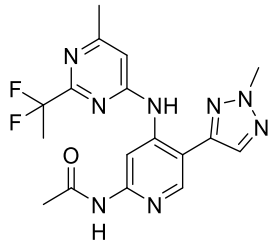
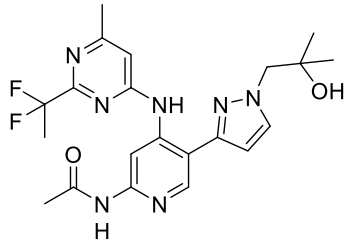


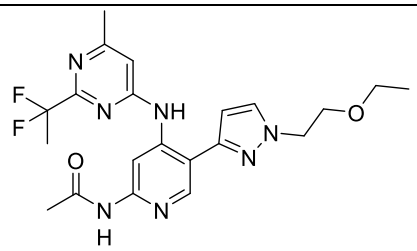
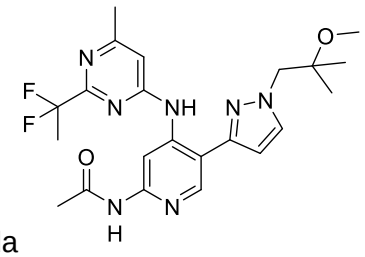
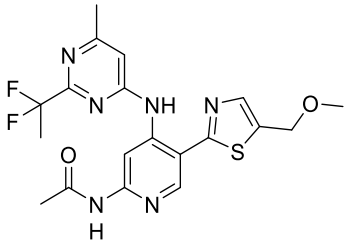
A una disolución de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 488, 100 mg, 0,285 mmol) en dioxano (1 mL) y agua (0,2 mL) se añadió 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 331, 123,1 mg, 0,57 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (23,26 mg, 28,5 umol), K_2CO_3 (118,09 mg, 0,854 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se concentró y purificó por Prep-HPLC (Método R, Gradiente 30-60 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (65 mg, 51,6 % de rendimiento) como un

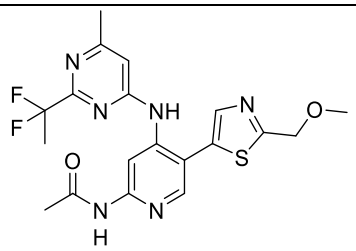
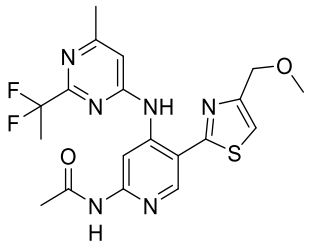
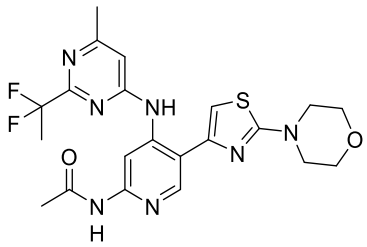
sólido blanco. LCMS m/z = 443,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,37 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,32 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,97 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,48-2,62 (m, 6H), 2,10-2,28 (m, 6H).

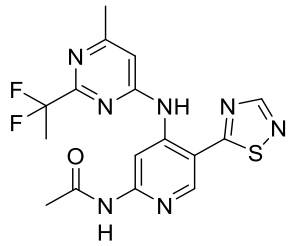
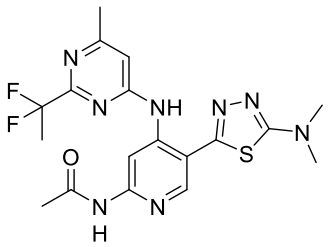
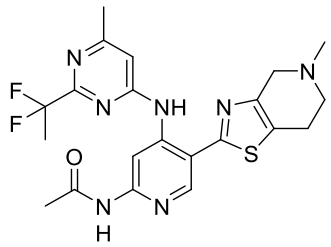
Ejemplos 227 a 254

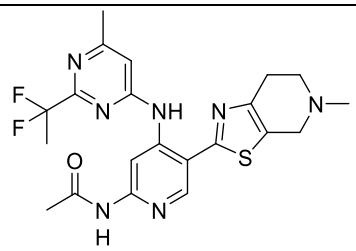
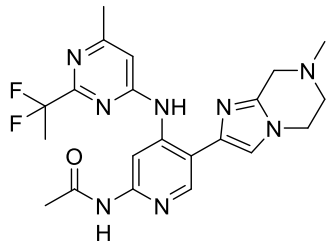
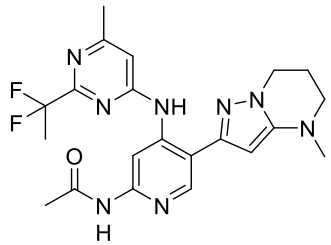
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 488) y el haloheterociclo apropiado, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 226.

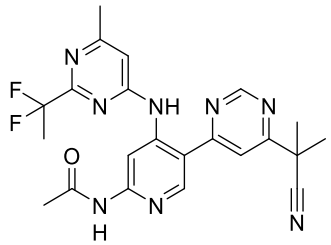
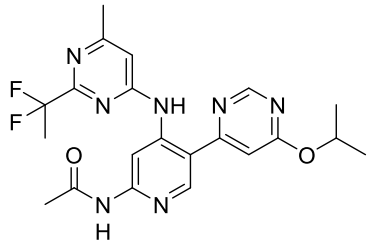
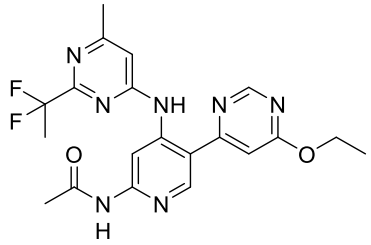
Ejemplo no.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
227	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina-2-il)acetamida  SM: 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol Prep-HPLC (Método H, 25 % a 45 %). 15 mg, 13,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 389,1 $[M+H]^+$ 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,67 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,11-9,15 (m, 1H), 8,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,02-2,14 (m, 6H)
228	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-il)acetamida  SM: 1-(3-yodo-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Ejemplo 82, paso 2, US11590111B2) Prep-HPLC (Método M, Gradiente 19-39 %). 18 mg, 14,6 % de rendimiento, como sólido amarillo. LCMS m/z = 433,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 11,37 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 6H).
229	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida

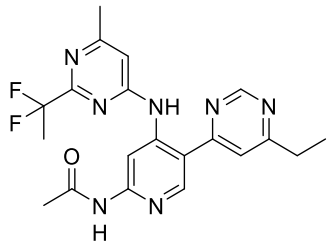
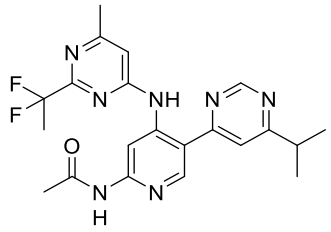
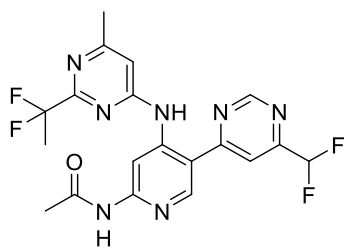
	 SM: 3-bromo-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol (Preparación 289) Prep-HPLC (Método G, 33-63 %). 15 mg, 14,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 446,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,36 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,59 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,64 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,40 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,88 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,51 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,13-2,24 (m, 6H), 1,18 (t, J=6,8 Hz, 3H).
230	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxi-2-  metilpropil)-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-il)acetamida SM: 3-yodo-1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-pirazol (Preparación 297) *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 10-40 %). 42,8 mg, 32,7 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,59 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,83 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,07-2,17 (m, 6H), 1,15 (s, 6H).
231	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)tiazol-  2-il)piridin-2-il)acetamida SM: 2-bromo-5-(metoximetil)tiazolo (Preparación 293) prep-HPLC (Método R, Gradiente 36-65 %). 36,1 mg, 5,83 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 435,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,27 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 6H).
232	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)tiazol-

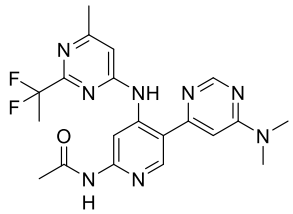
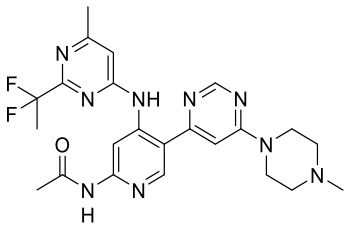
	 5-il)piridin-2-il)acetamida SM: 5-bromo-2-(metoximetil)tiazolo (Preparación 294) *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 33-63 %). 36,6 mg, 29,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 435,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,24 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).
233	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-(metoximetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-bromo-4-(metoximetil)tiazolo (Preparación 295) Prep-HPLC (Método K, Gradiente 39-69 %). 50 mg, 40,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 435,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,38 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,14-2,28 (m, 6H).
234	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-morfolinotiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-(4-bromotiazol-2-il)morfolina Prep-HPLC (Método B, 40-70 %. 15,85 mg, 12,6 % de rendimiento, como un sólido rosa. LCMS m/z = 476,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,88 (t, J=4,4 Hz, 4H), 3,61 (t, J=4,8 Hz, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (t, J=18,8 Hz, 3H).

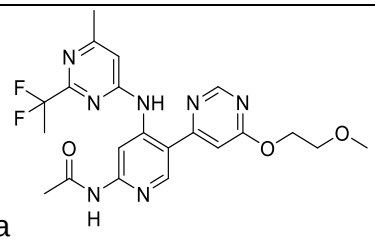
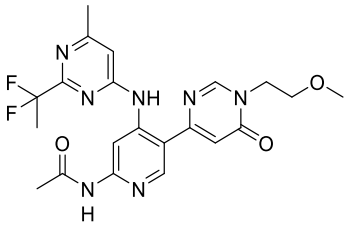
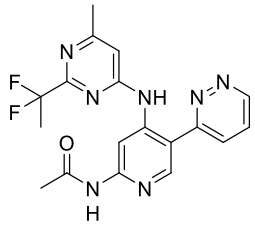
235	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 5-bromo-1,2,4-tiadiazol prep-HPLC (Método S, Gradiente 10-40 %) 12,2 mg, 10,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 392,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,21 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (t, *J*=19,0 Hz, 3H).
236	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridina-2-il)acetamida  SM: 5-bromo-N,N-dimetil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Preparación 301) Prep-HPLC (Método D, 25-55 %). 7,10 mg, 4,0 % de rendimiento, como un sólido de color verde oscuro. LCMS m/z= 435,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,06 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,95-9,25 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,28 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (t, *J* = 18,8 Hz, 1H).
237	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina Prep-HPLC (Método C, 50 % a 75 %). 20 mg, 15,3 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 12,13 (br s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,89 (br s, 2H), 2,99-3,07 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 6H).
238	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida

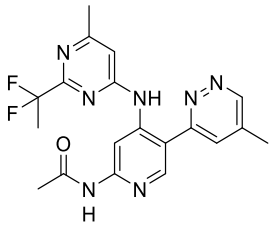
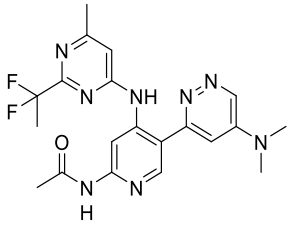
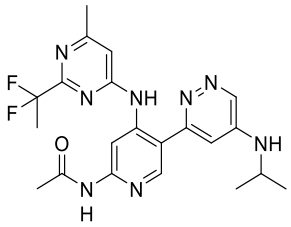
	 SM: 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina prep-HPLC (Método R, Gradiente 35-65 %). 45 mg, 34,4 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,10 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, 6H)
239	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (Preparación 332) Prep-HPLC (Método K, Gradiente 27-57%). 30 mg, 23,8 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,11 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,10 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,90 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 6H)
240	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-bromo-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (Preparación 334) *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 33-63 %). 22 mg, 17,5 % de rendimiento , como un sólido blanco. LCMS m/z = 443,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,15-4,19 (m, 2H), 3,16-3,19 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,14-

	2,29 (m, 8H).
241	N-(5-(6-(2-cianopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-(6-cloropirimidin-4-il)-2-metilpropanonitrilo (Ejemplo 7, EP3036232B1) Prep-HPLC (Método C, 34 % a 64 %). 10 mg, 7,5 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 453,3 $[M+H]^{+\cdot}$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 12,56 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (t, J = 18,8 Hz, 3H), 1,83 (s, 6H).
242	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-isopropoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-6-isopropoxipirimidina Prep-HPLC (Método R, Gradiente 45-75 %). 40 mg, 31 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 444,1 $[M+H]^{+}$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,50 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,34-5,59 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,12-2,27 (m, 6H), 1,41 (d, J=6,4 Hz, 6H).
243	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-etoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-2-metoxipirimidina Prep-HPLC (Método D, 35-65 %). 13,7 mg, 11,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 430,1 $[M+H]^{+\cdot}$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

	12,49 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,51 (q, J=6,8 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (t, J=18,8 Hz, 3H), 1,45 (t, J=7,2 Hz, 3H).
244	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-etilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-6-etilpirimidina *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 30-50 %). 23,0 mg, 19,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 414,2 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,64 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,20 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,90 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (t, J= 18,5 Hz, 3H), 1,39 (t, J= 7,5 Hz, 3H).
245	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-isopropilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-6-isopropilpirimidina *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 25-65 %). 36,6 mg, 29,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 428,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* ppm 12,34 (br s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,22 (d, *J*= 3,2 Hz, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,03-3,11 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (t, *J*= 19,2 Hz, 3H), 1,28 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H).
246	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-6-(difluorometil)pirimidina

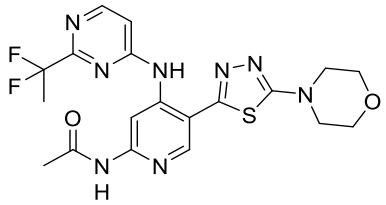
	Prep-HPLC (Método B, 36-66 %). 12,5 mg, 10,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 436,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,58 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,74-8,77 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 6,65 (t, J=54,5 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (t, J=19,0 Hz, 3H).
247	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 6-cloro-N,N-dimetilpirimidin-4-amina *prep*-HPLC (Método X, Gradiente 9-39 %) y purificado adicionalmente por *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 32-62 %). 10 mg, 8,20 % de rendimiento, como un sólido rosa. LCMS m/z = 429,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,16 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,05-2,43 (m, 6H).
248	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina (Preparación 354) prep-HPLC (Método Y, gradiente 6-36 %) y luego Prep-HPLC (Método G, 32-62 %) 14,44 mg, 36,1 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 484,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,55 (s, 1H), 9,35 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,86 (br s, 4H), 2,65 (br s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (t, J=18,8 Hz, 3H).
249	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-

	 metoxietoxi)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida SM: 4-cloro-6-(2-metoxietoxi)pirimidina (Preparación 357) *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 25-55 %) 11,5 mg, 11,0 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,62 (t, J=4,4 Hz, 2H), 3,78 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (t, J=18,8 Hz, 3H).
250	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-6-oxo-  1,6-dihidropirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida SM: 6-cloro-3-(2-metoxietil)pirimidin-4(3H)-ona (Preparación 358) prep-HPLC (Método Y, Gradiente 16-46 %). 10,3 mg, 7,9 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 460,0 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,31 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,11 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,60 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (t, J=18,4 Hz, 3H).
251	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 3-bromopiridazina Prep-HPLC (Método D, 21-31 %). 19,0 mg, 16,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 386,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,63 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,23 (dd, *J*=4,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 9,09-9,06 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,27 (dd, *J*=8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J*=8,8 Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (t, *J*= 19,2 Hz, 3H).

252	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metilpiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 3-cloro-6-metilpiridazina Prep-HPLC (Método D, 25-55 %). 9,5 mg, 8,4 % de rendimiento, como un sólido marrón. LCMS m/z = 400,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13,19 (s, 1H), 9,71-9,80 (m, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,53-2,57 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (t, J=18,8 Hz, 3H).
253	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 6-cloro-N,N-dimetilpiridazin-4-amina *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 22-52 %). 8,1 mg, 1,6 % de rendimiento, como un sólido rojo oscuro. LCMS m/z = 429,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,71 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,68 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,84 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,18 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,15-2,50 (m, 6H).
254	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(isopropilamino)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 6-bromo-N-isopropilpiridazin-4-amina prep-HPLC (Método R, Gradiente 26-56 %). 63,2 mg, 36,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,73 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,45-8,47 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 6,77-6,81 (m 2H), 4,40 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 6H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 255

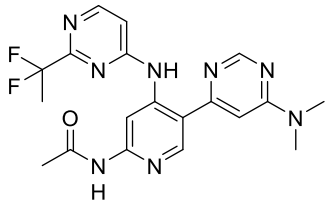
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 35 mg, 25,5 %, a partir de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 487) y 4-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)morfolina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 226. Prep-HPLC (Método R, Gradiente 28-58 %). LCMS m/z = 463,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 11,37 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,75-3,77 (m, 4H), 3,52-3,55 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 6H).

Ejemplo 256

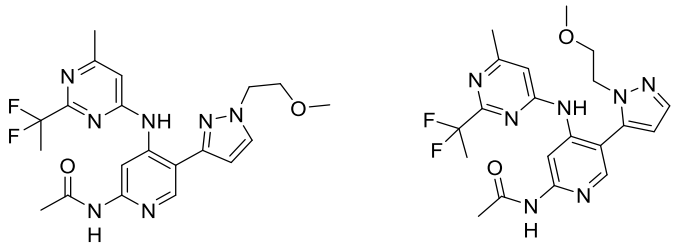
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida como sólido blanco, 12 mg, 9,8 %, a partir de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 487) y 6-cloro-N,N-dimetilpirimidin-4-amina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 226**.** *Prep*-HPLC (Método R, Gradiente 29-59 %) (12,0 mg, 9,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 415,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,84 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,87 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,14-2,23 (t, J=18,8 Hz, 3H).

Ejemplo 257 y 258

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida y N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)acetamida

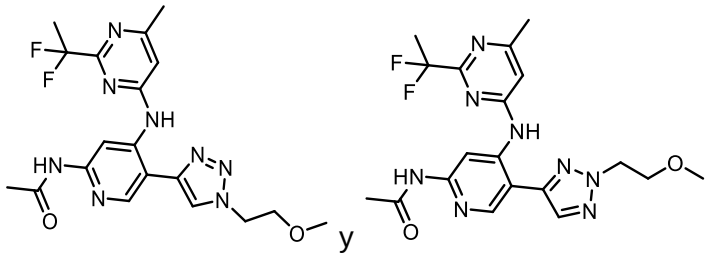


A una disolución de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 488, 400 mg, crudo) en dioxano (3 mL) y agua (0,6 mL) se añadió Pd(dppf)Cl_2·DCM (23,26 mg, 28,5 umol), K_2CO_3 (118,09 mg, 0,854mmol), 3-bromo-1-(2-metoximetil)-1H-pirazol (116,80 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se concentró y purificó por Prep-HPLC (Método R, Gradiente 35-65 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (20 mg, 16,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 8,95 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,29 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 4,09 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (t, *J*=18,4 Hz, 3H).

y N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)acetamida (18 mg, 14,7 % de rendimiento) como un sólido gris. LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 11,34 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,64 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,40 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 3,85 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,06-2,28 (m, 6H).

Ejemplo 259 y 260

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida y N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 488, 150 mg, 0,43 mmol) en dioxano (3 mL) y H_2O (0,6 mL) se añadió una mezcla de 4-bromo-2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol y 4-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol (Preparación 290, 105,6 mg, 0,51 mmol), K_2CO_3 (118 mg, 0,85 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (34,9 mg, 0,043 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por prep-HPLC (Método R, gradiente 28-58 %) para dar los compuestos del título. Las estructuras se determinaron por 2D NMR.

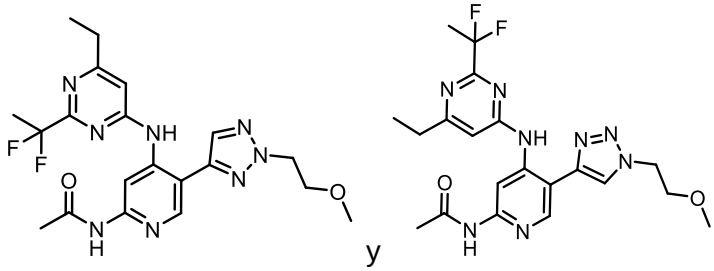
Pico 1, Ejemplo 259. N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-

1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 6,6 mg, 3,6 %. LCMS m/z = 433,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,66 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,83 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (t, J=18,8 Hz, 3H).

Pico 2, Ejemplo 260. N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 35 mg, 19 %. LCMS m/z = 433,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,73 (br s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,75 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,98 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (t, J=18,8 Hz, 3H).

Ejemplo 261 y 262

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida y N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietilo)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida



y

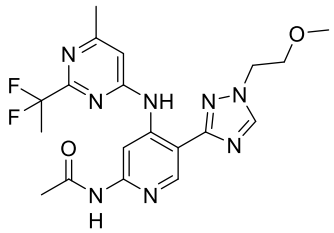
Los compuestos del título se prepararon a partir de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 490) usando un análogo método al descrito para los Ejemplos 259 y 260. Las estructuras se determinaron por 2D NMR.

Pico 1, Ejemplo 261. N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida. LCMS m/z = 447,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,33 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,73 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,98 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,83 (q, J=6,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (t, J=19,0 Hz, 3H), 1,35 (t, J=8,0 Hz, 3H).

Pico 2, Ejemplo 262. N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida. LCMS m/z = 447,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,36 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,64 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,83 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,81 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (t, J=18,5 Hz, 3H), 1,33 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 263

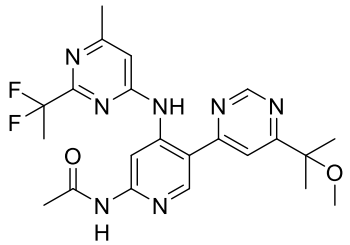
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 488, 100 mg, 0,285 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se añadió 3-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol (Preparación 291, 117,4 mg, 0,57 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (23,3 mg, 28,5 umol) y K_3PO_4 (120,9 mg, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se concentró y se purificó por Prep-HPLC (Método M, Gradiente 19-39 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)acetamida (18 mg, 14,6 % de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS m/z = 433,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 11,37 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 6H).

Ejemplo 264

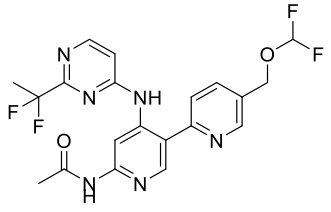
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxipropan-2-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida



Se obtuvo N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxipropan-2-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco, 24,1 mg, 9,25 %, a partir de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 488) y 4-cloro-6-(2-metoxipropan-2-il)pirimidina (Ejemplo 14, EP3036232B1), siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 263. LCMS m/z = 458,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm: 11,90 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,11 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,02 (t, *J*=19,6 Hz, 3H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 265

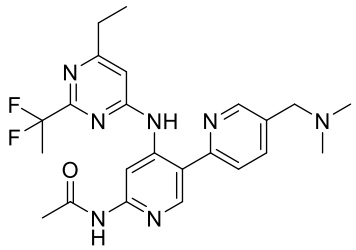
N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida



Una mezcla de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486, 125 mg, 0,179 mmol), 2-cloro-5-(difluorometoximetil)pirazina (Preparación 286, 52 mg, 0,268 mmol), $Pd(PCy_3)_2$ (11 mg, 17 µmol) y K_2CO_3 ac. (2 M, 536,7 µmol, 0,268 mL) en dioxano (2 mL) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se filtró, el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y luego con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para dar N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (13 mg, 16 % de rendimiento). LCMS m/z = 451 [M+H]+

Ejemplo 266

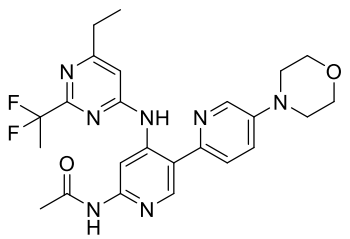
N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-((dimetilamino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida



Una mezcla de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 491, 100 mg, 0,224 mmol), 1-(6-bromo-3-piridil)-N,N-dimetilmetanamina (68,24 mg, 0,317 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 724 mmol), XPhos Pd(crotil)Cl (10,00 mg, 14,8 µmol), dioxano (1 mL) y agua (1 mL) se selló y calentó a 90 °C durante 20 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad. El crudo se purificó por HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para dar N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-((dimetilamino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (37,7 mg, 37% de rendimiento). LCMS m/z = 456,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,86 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,51 (br s, 2H), 2,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,16 - 2,05 (m, 6H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 267

N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-morfolino-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

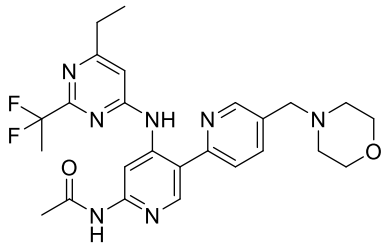


Se obtuvo N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-morfolino-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida, 120 mg, 89 %, de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 491) y 4-(6-bromo-3-piridil)morfolina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 266. LCMS m/z = 485 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,93 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 3,1, 9,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 4H), 3,31 - 3,25 (m, 4H), 2,71 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 6H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 268

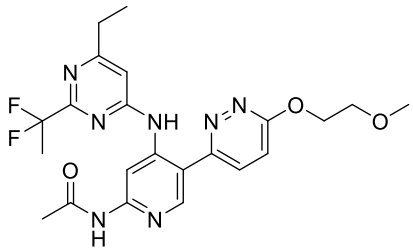
N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida



Una mezcla de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (32 mg, 0,20 mmol), K_2CO_3 (83 mg, 0,60 mmol), 2-MeTHF (2,0 mL), morfolina (26 mg, 0,30 mmol), DMSO (0,25 mL) y DIPEA (26 mg, 0,20 mmol) se agitó durante 20 h a 50 °C. La reacción se concentró para eliminar el disolvente, luego se añadieron N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 491, 45 mg, 0,10 mmol) y XPhos Pd(crotil)Cl (7 mg, 10 mmol) seguido de 2-MeTHF (2,0 mL) y agua (1,0 mL). La reacción se calentó a 90 °C durante 20 h, luego se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con EtOAc:EtOH 3:1 (3 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y se purificaron mediante prep-HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para dar N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (10 mg, 20,11 % de rendimiento). LCMS m/z = 498,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,83 (s, 1H), 12,18 - 11,62 (m, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,60 (br t, *J* = 4,3 Hz, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 4H), 2,17 - 2,03 (m, 9H).

Ejemplo 269

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida trifluoroacetato

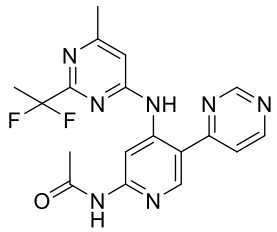


Una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (65 mg, 0,436 mmol), 2-metoxietanol (65 mg, 0,854 mmol, 67,36 µL), 2-MeTHF (3 mL) y NaH (35 mg, 0,875 mmol, 60 % de pureza) mientras se agita a

temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla se centrifugó, luego se pasó el licor madre y el disolvente claro a través de un filtro de jeringa a otro vial de 8 mL. A esta mezcla de reacción se añadió N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 491, 100 mg, 0,223 mmol), K_2CO_3 (154,5 mg, 1,12 mmol), XPhos Pd(crotil)Cl (7 mg, 10,4 µmol) y agua (2 mL). Esta mezcla de reacción se selló y se calentó a 90 °C durante la noche, luego se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo 3 x 10 ml de 3 EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante prep-HPLC (Método V, Gradiente 5-95 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (69,3 mg, 66 % de rendimiento). LCMS m/z = 474,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,41 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,67 - 4,60 (m, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,70 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (t, *J* = 19,3 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 270

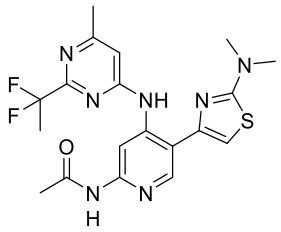
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida



Un vial que contiene N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486, 448 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de 4-cloropirimidina (240 mg, 1,6 mmol), PCy_3-Pd-G3 (90 mg, 0,123 mmol), y KOAc (1,5 M, 2,1 mL) en dioxano (5 mL) se desgasificó, luego se rellenó con N_2 y luego se calentó a 95 °C durante 20 h. La mezcla enfriada se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó eluyendo con (EtOAc:EtOH 3:1 al 20-70 % en heptano). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para producir un sólido blanquecino que se suspendió en EtOH y se calentó en el rotovapor a 60 °C. Después de 15 minutos, la solución heterogénea se filtró para producir N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanquecino (53 mg, 13 % de rendimiento). LCMS m/z = 386,1 $[M+ H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,28 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,90 - 8,86 (m, 2H), 8,16 (dd, J = 1,2, 5,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (t, J = 19,2 Hz, 3H).

Ejemplo 271

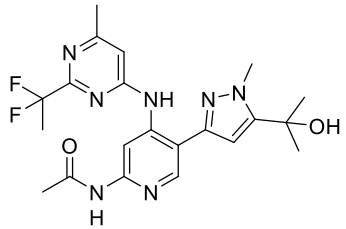
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida

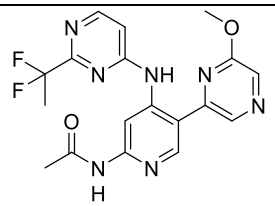
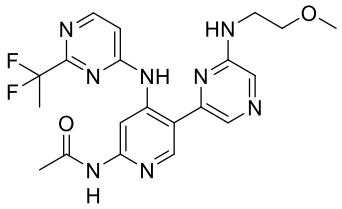
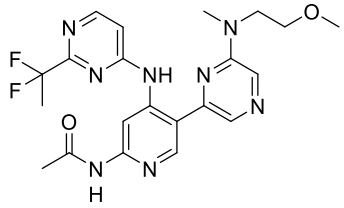


A una disolución de 4-bromo-N,N-dimetiltiazol-2-amina (Preparación 302, 100 mg, 0,483 mmol) en H_2O (0,8 mL), MeOH (4 mL) y tolueno (4 mL) se añadió N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 483, 186,5 mg, 0,483 mmol), $(BPin)_2$ (245,2 mg, 0,967 mmol), CsF (440,1 mg, 2,90 mmol), cataCXium® A (69,3 mg, 0,193 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (21,7 mg, 0,096 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 16 h en N_2. La mezcla se concentró y purificó por Prep-HPLC (Método K, Gradiente 63-93 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida (7 mg, 3,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 434,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,38 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,27 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (t, *J*=18,8 Hz, 3H).

Ejemplos 272 a 275

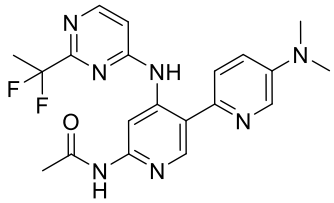
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon a partir de N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 483) o N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 484) y el haluro apropiado, siguiendo un procedimiento similar a lo descrito en el Ejemplo 270.

Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
272	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-hidroxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (Preparación 292) y Preparación 483 *prep*-HPLC (Método Y, Gradiente 19-49 %). 18 mg, 5,9 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 446,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm: 9,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H), 1,67 (s, 6H).
273	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

	 SM: 2-cloro-6-metoxipirazina y Preparación 484 *prep*-HPLC (Método R, Gradiente 30-60 %) 40,5 mg, 37,6 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 402,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,67 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,05 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (t, *J*=19,2 Hz, 3H).
274	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-((2-metoxietil)amino)pirazin-  2-il)piridin-2-il)acetamida SM: 6-cloro-N-(2-metoxietil)pirazin-2-amina (Preparación 359) y Preparación 484 Prep-HPLC (Método R, Gradiente 30-60 %) 47 mg, 13,3 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 445,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,01 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 5,23 (br s, 1H), 3,79-3,83 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (t, *J*=18,5 Hz, 3H).
275	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  SM: 6-cloro-N-(2-metoxietil)Nmetilpirazin-2-amina (Preparación 360) y Preparación 484 Prep-HPLC (Método R, Gradiente 25-55 %) 46,4 mg, 13,6 % de rendimiento, como un sólido amarillo. LCMS m/z = 459,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,74 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57-8,60 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 3,88 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,70 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (t, J=18,4 Hz, 3H)

Ejemplo 276

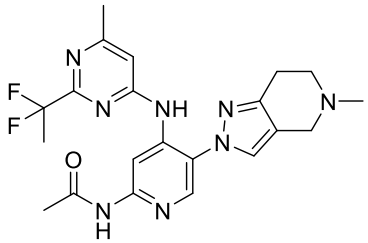
N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida



Se añadieron H_2O (0,2 mL), MeOH (0,8 mL) y THF (0,8 mL) a una mezcla de N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ilo)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 484, 55 mg, 0,15 mmol), $(BPin)_2$ (76 mg, 0,30 mmol), 6-bromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (30 mg, 0,15 mmol), CsF (136 mg, 0,90 mmol), bis(1-adamantil)-butil-fosfano (32 mg, 0,090 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0,075 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 1,5 h. La reacción enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-etil-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-il)acetamida (1,6 mg, 2,5 % de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS m/z = 414 $[M+H]^+$

Ejemplo 277

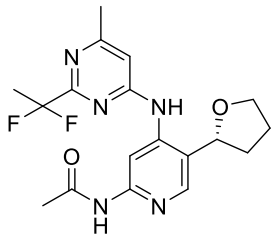
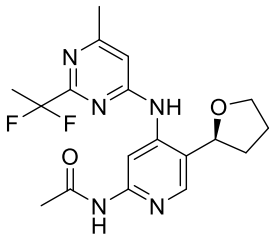
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida



Se añadió 5-metil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina (20 mg, 0,146 mmol) a una disolución de N-(4-((2-(1,1-difluoroetilo))-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 486, 69,5 mg, 0,16 mmol), $Cu(OAc)_2$ (29,3 mg, 0,160 mmol) y DMAP (35,6 mg, 0,292 mmol) en MeCN (1,1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta al aire. Se añadió más $Cu(OAc)_2$ (29,13 mg, 0,160 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 8 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite®, se evaporó y se purificó por HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para producir N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida (3,1 mg, 4,81 % producir). LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$

Ejemplos 278 y 279

(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-il)acetamida y (S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-il)acetamida

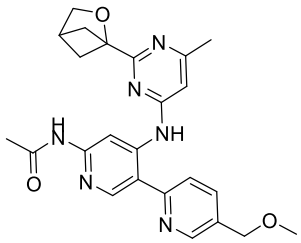
Un vial que contiene N-(5-bromo-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Preparación 483, 325 mg, 0,842 mmol), tetrahidrofurano-2-ácido carboxílico (0,13 mL, 1,35 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$ (19 mg, 17 umol), y $NiBr_2(dtbbpy)$ (26 mg, 45 umol) se introdujo en una guantera inerte, luego se añadieron 2-terc-butilo-1,1,3,3-tetrametil-guanidina (0,26 mL, 1,29 mmol) y DMF (8 mL) . El vial se tapó bajo una presión positiva de gas inerte y luego se selló con cinta aislante. El vial sellado se colocó en un fotorreactor y se agitó vigorosamente a 23 °C con la potencia del LED ajustada al 75 %. Después de 20 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40-100 % EtOAc en heptano) y el producto se purificó más por HPLC (Método U, Gradiente 5-60 %), para producir una película incolora como N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-il)acetamida (31 mg, 8 % de rendimiento). Esto se purificó adicionalmente mediante SFC (Chiralpak IC 30 x 250 mm, columna de 5 um eluyendo con EtOH al 30 % con modificador de DEA al 0,1 % a 100 mL/min; MBPR 40 psi, temperatura de la columna de 40 °C para proporcionar la siguientes compuestos que se concentraron a sequedad y luego se liofilizaron:

Pico 1, (R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tetrahidrofurano-2-il)piridin-2-il)acetamida o (S)-N-(4-((2-(1, 1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tetrahidrofurano-2-il)piridin-2-il)acetamida (7 mg, 21 % de rendimiento). LCMS m/z = 378,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10,44 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,06 - 5,00 (m, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 5H), 1,74 - 1,64 (m, 1H).

Y Pico 2, (S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tetrahidrofurano-2-il)piridin-2-il)acetamida o (R)-N-(4-((2-(1, 1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tetrahidrofurano-2-il)piridin-2-il)acetamida (6 mg, rendimiento del 18 %). LCMS m/z = 378,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10,44 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 5H), 1,72 - 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 280

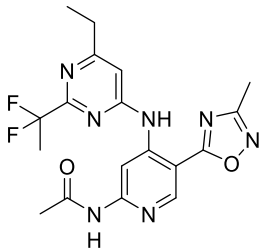
N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida



Una mezcla de N-(2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)-6'-cloro-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-4'-amina (Preparación 504, 85 mg, 0,2 mmol), acetamida (59,22 mg, 1,0 mmol), Cs_2CO_3 (131 mg, 0,401 mmol) y BrettPhos Pd G3 (18 mg, 20 µmol) en dioxano (2 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %-EtOH 3:1 con NH_4OH al 2 % en heptano) para dar N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida (58 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 447 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 9,3-9,5 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, *J*=0,8 Hz), 4,57 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,05 (t, 1H, *J*=3,3 Hz), 2,58 (ddd, 2H, *J*=1,9, 3,1, 4,6 Hz), 2,45 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,85 (dd, 2H, *J*=1,8, 4,8 Hz).

Ejemplo 281

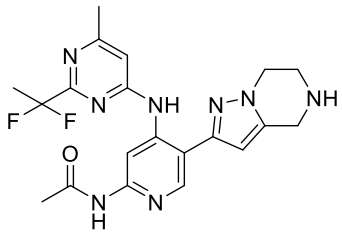
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de 6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)ácido nicotínico (Preparación 494, 100 mg, 0,274 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (104,1 mg, 0,274 mmol) y TEA (83,1 mg, 0,821 mmol) y la solución se agitó a ta durante 3 h. Se añadió (Z)-N'-hidroxiacetimidamida (60,8 mg, 0,821 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se purificó por Prep-HPLC (Método B, 37-67 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida (46,3 mg, 41,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 404,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 11,02 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,86 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (t, J=19,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 282

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-il)piridin-2-il)acetamida

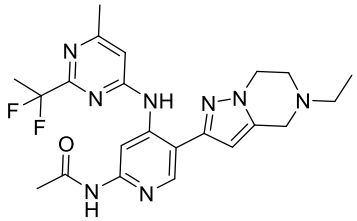


A un vial que contenía 2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo.

(Preparación 514, 100 mg, 0,189 mmol) en DCM (1 mL), se añadió TFA (0,15 ml, 2 mmol) y la reacción se agitó a 23 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó eluyendo con (EtOAc al 20-100 % con dimetiletilamina al 2 % en heptano y luego EtOAc al 100 % 3:1: EtOH). El producto se purificó por HPLC (Método U, Gradiente 5-50 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida como sólido blanco (46 mg, 54 % de rendimiento). LCMS m/z = 429,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,57 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,19 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,98 - 2,67 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 6H).

Ejemplo 283

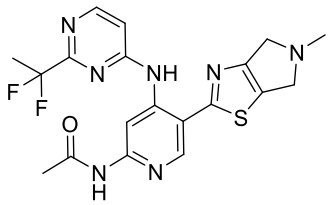
N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida



A una suspensión de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Ejemplo 282, 40 mg, 0,093 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió acetaldehído (4,11 mg, 93,4 µmol) seguido de $NaBH_3CN$ (1 M, 0,187 mmol, 0,187 mL) en THF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-5 % en DCM) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco (22,8 mg, 50,8 % de rendimiento). LCMS m/z = 457,4 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,35 (s, 1H), 9,35 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,32 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,02 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,69 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,16 - 2,27 (m, 6H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 284

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida

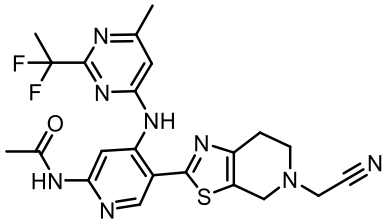


Paso 1: A un vial se añadió 2-(6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo (Preparación 515, 100 mg, 0,193 mmol), DCM (12,39 µL) y TFA (14,80 µL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó *al vacío* para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dihidro -4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida.

Paso 2: Una mezcla de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida (80 mg, 0,192 mmol), formaldehído (155,5 mg, 1,92 mmol), MeOH (1,48 mL) y TEA (38,79 mg, 0,383 mmol) se agitó durante 30 minutos a ta. Se añadieron $NaBH(OAc)_3$ (203,1 mg, 0,958 mmol) y AcOH (34,53 mg, 575 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó *al vacío*. El producto crudo se purificó por HPLC (Método U, Gradiente 5-95 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida.

Ejemplo 285

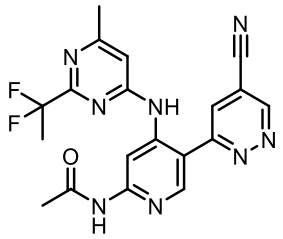
N-(5-(5-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetilo)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida



A una disolución de clorhidrato de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Preparación 519, 50 mg, 0,11 mmol) en MeCN (3 mL) se añadió K_2CO_3 (31 mg, 0,22 mmol) y bromoacetonitrilo (80,8 mg, 0,67 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL) a 0 °C y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (Método R, Gradiente 37-67 %) para dar N-(5-(5-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida como un sólido blanco (12,8 mg, 23 %). LCMS m/z = 485,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,32 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,09-3,06 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (t, J=19,0 Hz, 3H).

Ejemplo 286

N-(5-(5-cianopiridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

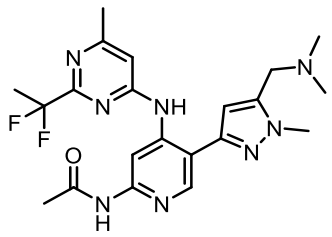


Paso 1: A una disolución de (6-acetamido-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)ácido borónico (Preparación 488, 200 mg, 0,57 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se añadió 3,5-dicloropiridazina (170 mg, 1,14 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (46,5 mg, 0,057 mmol) y K_3PO_4 (242 mg, 1,14 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h en N2. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para dar N-(5-(5-cloropiridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetilo)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida como un sólido amarillo (50 mg, 21 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,31 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 6H).

Paso 2. A una disolución de N-(5-(5-cloropiridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida (Paso 1, 30 mg, 0,071 mmol) en DMF (1 mL) se añadió dppf (7,92 mg, 0,014 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,54 mg, 0,072 mmol), Zn (4,67 mg, 0,071 mmol), $Zn(CN)_2$ (25,2 mg, 0,214 mmol) y la mezcla se agitó en el microondas a 130 °C durante 2 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Método R, gradiente 26-56 %) para dar N-(5-(5-cianopiridazin-3-il)-4-((2-(1,1 -difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida como un sólido amarillo (15 mg, 51 %). LCMS m/z = 411,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,06 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,30 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (t, J=19,2 Hz, 3H).

Ejemplo 287

N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida

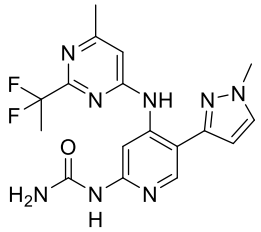


A una disolución de N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-formil-1-metil-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-il)acetamida (Preparación 509, 25 mg, 0,060 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió Me_2NH.HCl (5,4 mg, 0,066 mmol) y $NaBH_3CN$ (18,9 mg, 0,300 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Método D, Gradiente 0-30 %) para dar N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida como sólido blanco (10 mg, 37%). LCMS m/z = 445,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,54 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,21-2,11 (m,

12H).

Ejemplo 288

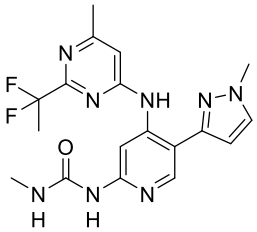
1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)urea

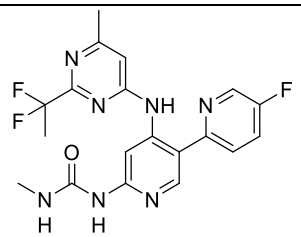


A una disolución de N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-amina (Preparación 501, 150 mg, 0,411 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió urea (123,5 mg, 2,06 mmol), BrettPhos Pd G_3 (37,28 mg, 0,041 mmol) y K_3PO_4 (174,6 mg, 0,822 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se concentró y purificó por *prep*-HPLC (Columna: Phenomenex C18 150*25mm*10 µm; Condición: agua (NH_4HCO_3)-ACN; B%: 16 %-46 %, 10 min) para dar 1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il) urea (10,7 mg, 6,70 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS m/z = 389,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,39 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,59-6,85 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (t, J = 19,2 Hz, 3H).

Ejemplos 289 a 290

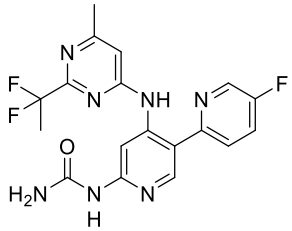
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir del cloruro y la urea apropiados, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 289.

Ejemplo No.	Nombre, Estructura, Material de partida (SM), Datos
289	1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-metilurea  SM: N-(2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-amina (Preparación 501*)* y 1-metilurea *prep*-HPLC (Método Y, Gradiente 14-44 %). 10,2 mg, 6,2 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 403,0 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,35 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,73 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,11 (t, *J*=19,2 Hz, 3H).
290	1-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)-3-metilurea

	 SM: 6'-cloro-N-(2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4'-amina (Preparación 503) y 1-metilurea Prep-HPLC (Método G, Gradiente 36-66 %). 10 mg, 9,1 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 418,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,21 (s, 1H), 9,30 (br s, 1H), 8,56 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (dd, J=8,8 Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,98 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,05 (t, J=18,4 Hz, 3H).

Ejemplo 291

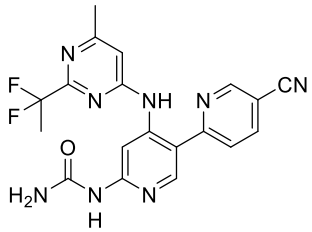
1-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)urea



A una disolución de 6'-cloro-N-(2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4'-amina (Preparación 503, 100 mg, 0,263 mmol) en DMF (3 mL) se añadió urea (79,1 mg, 1,32 mmol), K_3PO_4 (111,8 mg, 0,527 mmol) y BrettPhos Pd G_3 (23,9 mg, 26,3 umol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h bajo N_2 en microondas. La mezcla se concentró y se purificó por Prep-HPLC (Método M, Gradiente 20-50 %) para dar 1-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)urea (25 mg, 23,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS m/z = 404,2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 11,75 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (brs, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,06 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H).

Ejemplo 292

1-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)urea

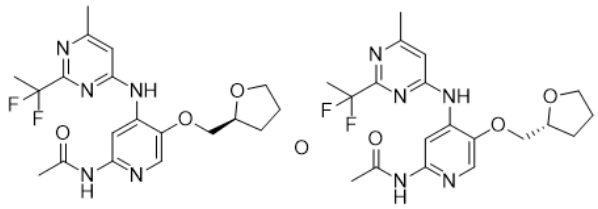
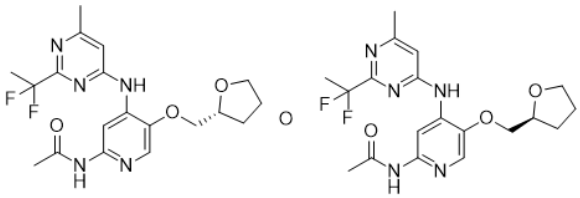
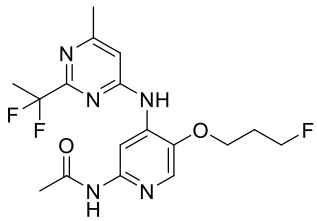


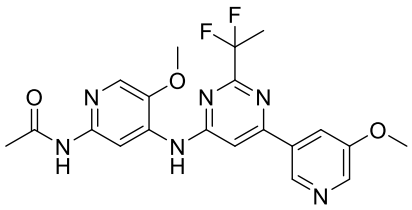
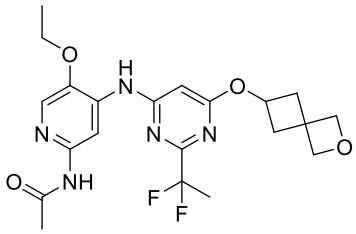
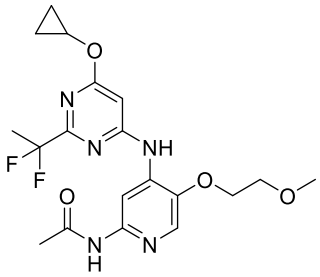
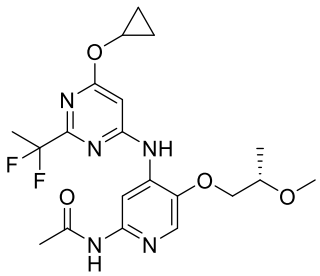
Se obtuvo 1-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)urea

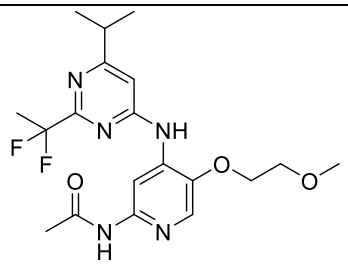
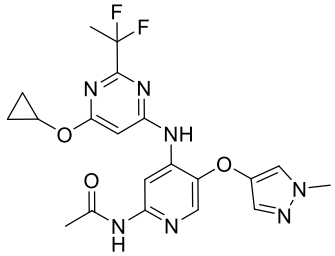
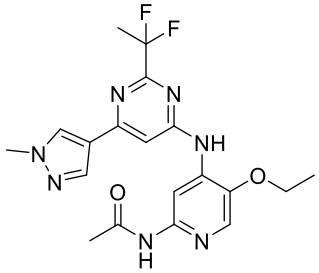
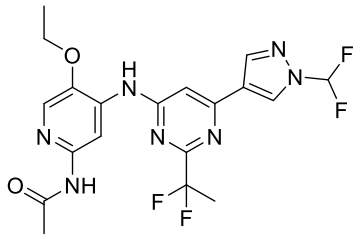
como un sólido amarillo, 10 mg, 7,9 %, de 6'-cloro-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridina]-5-carbonitrilo (Preparación 502) y urea, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 292. LCMS m/z = 411,1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,86 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (dd, *J*= 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (brs, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (t, *J*=19,2 Hz, 3H).

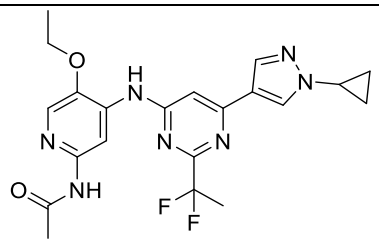
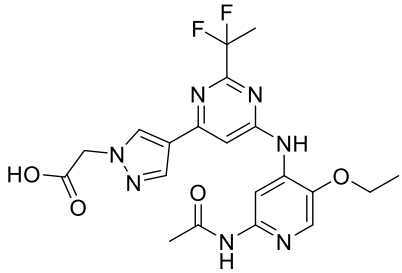
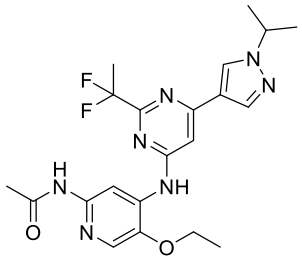
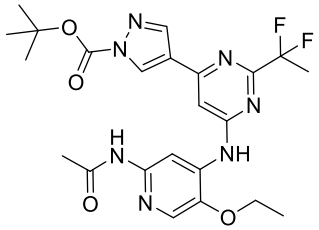
Ejemplos 293 a 519

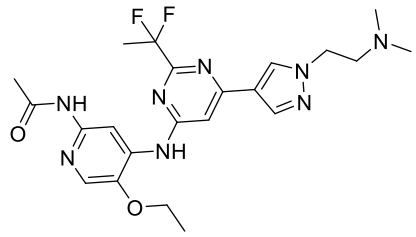
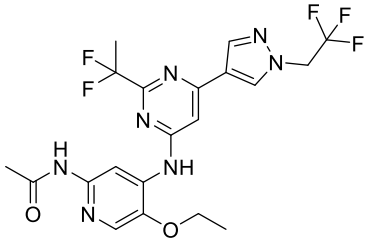
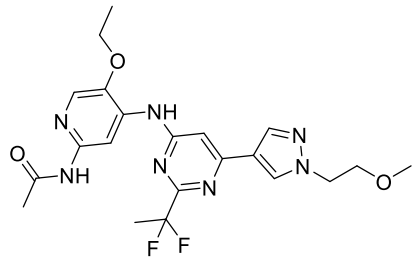
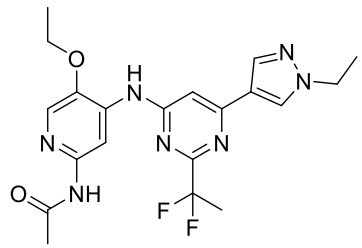
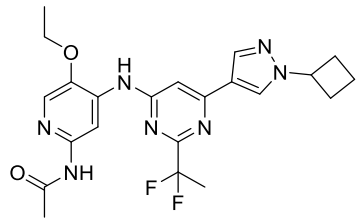
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon usando un proceso similar a los Ejemplos descritos anteriormente.

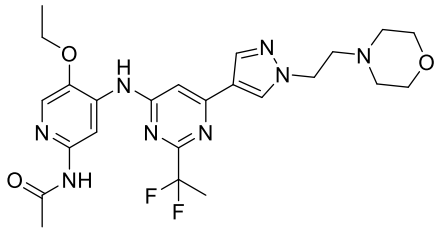
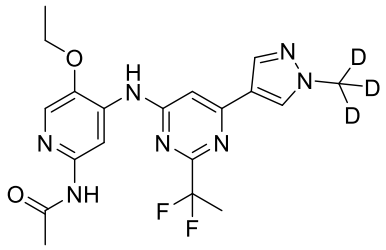
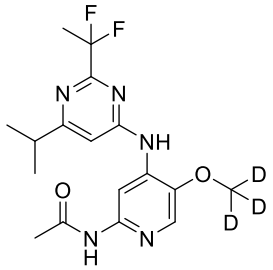
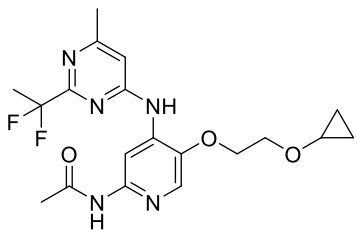
Ej. No.	Nombre/Estructura, Datos
293	(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida o (R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 408,2 $[M+H]^+$
294	(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida o (S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 408,2 $[M+H]^+$.
295	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluoropropoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 384,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,45 (br s, 1 H), 9,17 (br s, 1 H), 8,90 (br s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 4,59 - 4,72 (m, 2 H), 4,22 (t, J=6,1

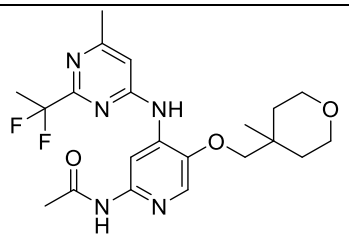
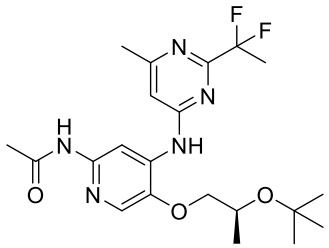
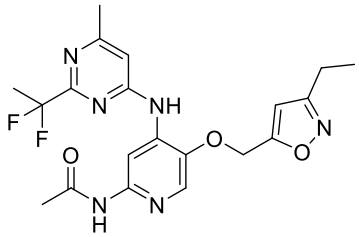
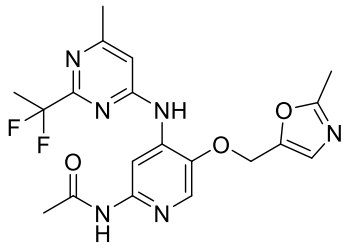
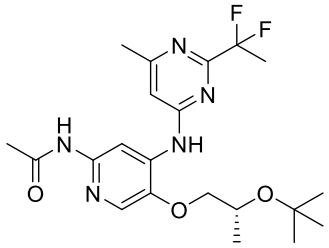
	Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,12 - 2,22 (m, 2 H), 1,99 - 2,11 (m, 6 H).
296	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 431 $[M+H]^+$.
297	N-(4-((6-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 450,2 $[M+H]^+$.
298	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 424,1 $[M+H]^+$.
299	(S)-N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxipropoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438.$[M+H]^+$.
300	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida

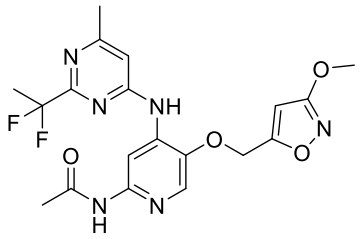
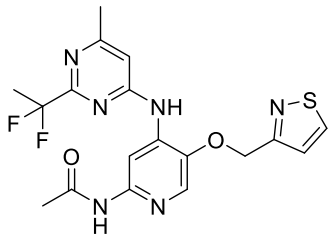
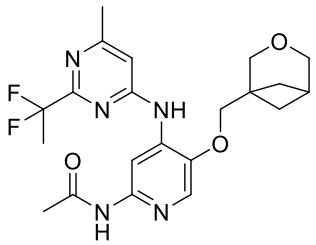
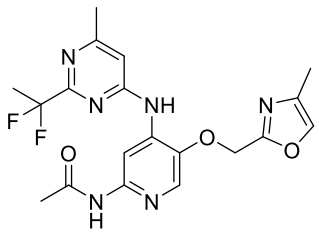
	 LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$.
301	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446,2 $[M+H]^+$.
302	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 418,2 $[M+H]^+$.
303	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 454,2 $[M+H]^+$.
304	N-(4-((6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

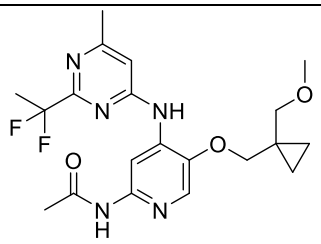
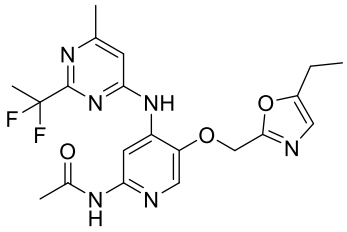
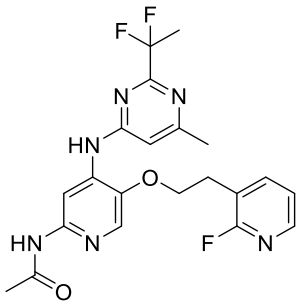
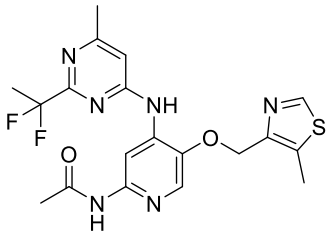
	 LCMS m/z = 444,2 $[M+H]^+$.
305	2-(4-(6-((2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acético ácido  LCMS m/z = 462,2 $[M+H]^+$.
306	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446,2 $[M+H]^+$.
307	4-(6-((2-acetamido-5-etoxipiridin-4-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo  LCMS m/z = 504,2 $[M+H]^+$.
308	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

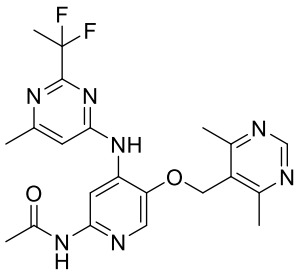
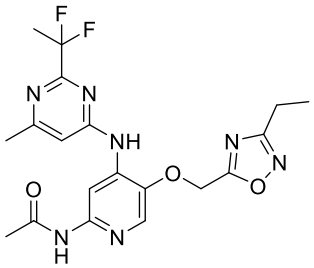
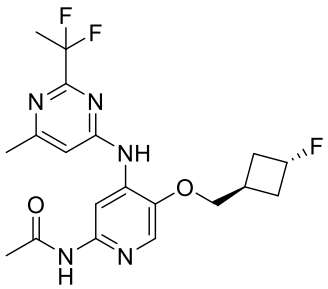
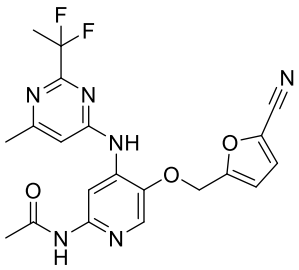
	 LCMS m/z = 475,2 $[M+H]^+$.
309	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 486,2 $[M+H]^+$.
310	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 462,2 $[M+H]^+$.
311	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$.
312	N-(4-((6-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida 

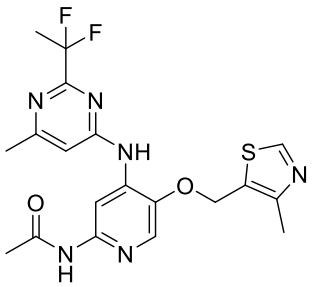
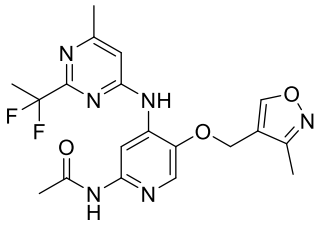
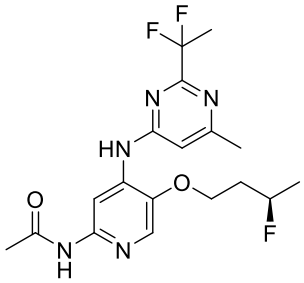
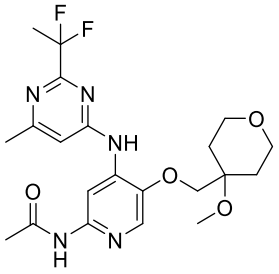
	LCMS m/z = 458,2 $[M+H]^+$.
313	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 517,2 $[M+H]^+$.
314	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(metil-d3)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421,2 $[M+H]^+$.
315	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoxi-d3)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 369,2 $[M+H]^+$.
316	N-(5-(2-ciclopropoxietoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 408 $[M+H]^+$.
317	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida

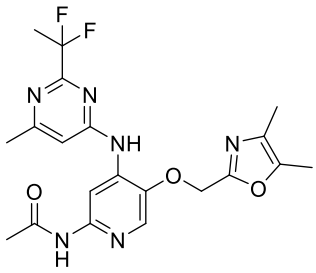
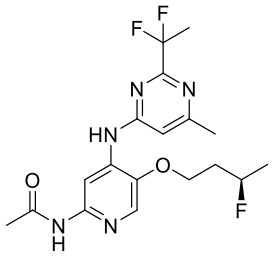
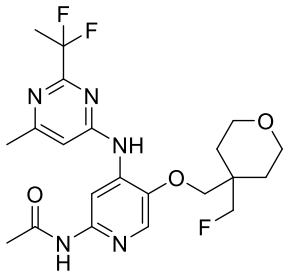
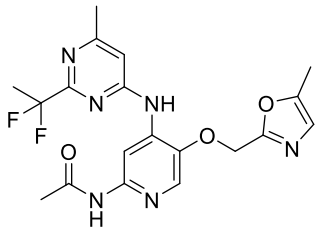
	 LCMS m/z = 436 $[M+H]^+$.
318	(S)-N-(5-(2-(terc-butoxi)propoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$.
319	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-etilisoxazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 433 $[M+H]^+$.
320	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419 $[M+H]^+$.
321	(R)-N-(5-(2-(terc-butoxi)propoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida 

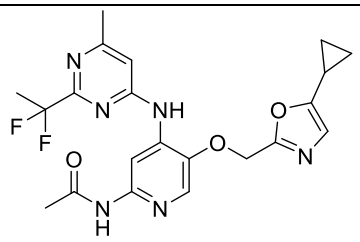
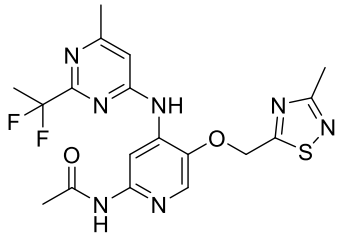
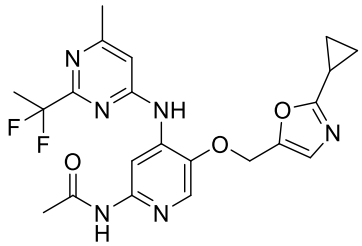
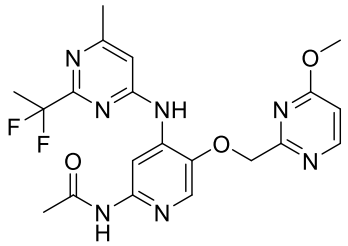
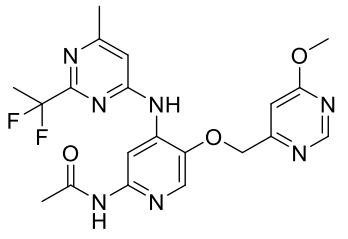
	LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$.
322	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxiisoxazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 435 $[M+H]^+$.
323	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(isotiazol-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421 $[M+H]^+$.
324	N-(5-((3-oxabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 434 $[M+H]^+$.
325	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419 $[M+H]^+$.
326	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-(metoximetil)ciclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida

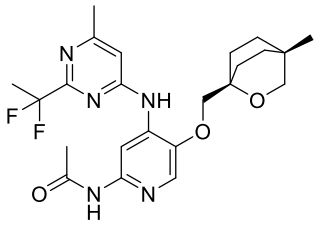
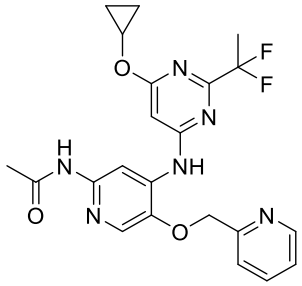
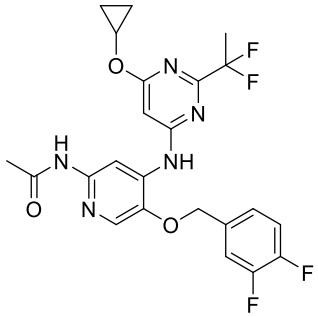
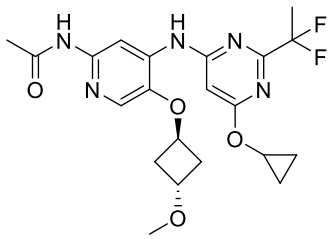
	 LCMS m/z = 422 $[M+H]^+$.
327	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-etiloxazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 433 $[M+H]^+$.
328	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-fluoropiridin-3-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 447 $[M+H]^+$.
329	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metiltiazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 435 $[M+H]^+$.
330	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4,6-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida

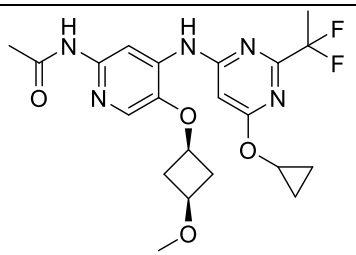
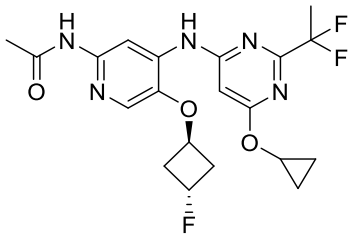
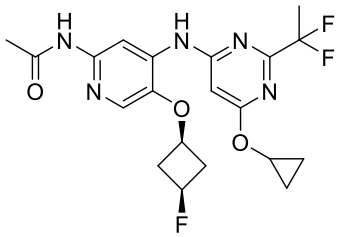
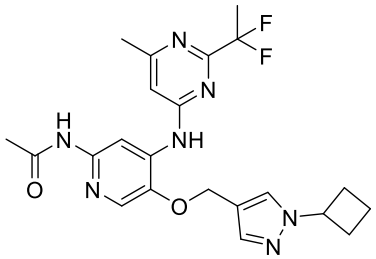
	 LCMS m/z = 444 $[M+H]^+$.
331	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 434 $[M+H]^+$.
332	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1r,3r)-3-fluorociclobutil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 410 $[M+H]^+$.
333	N-(5-((5-cianofuran-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 429 $[M+H]^+$.
334	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metiltiazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida

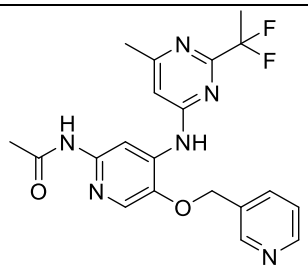
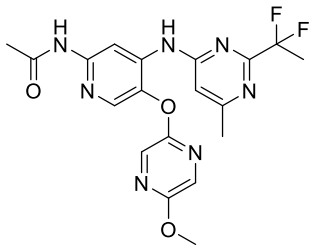
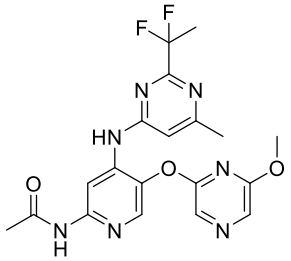
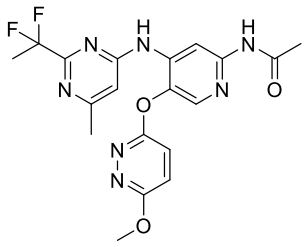
	 LCMS m/z = 435 $[M+H]^+$.
335	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilisoxazol-4-il)metoxi)piriDin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419 $[M+H]^+$.
336	(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluorobutoxi)piriDin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 398 $[M+H]^+$.
337	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piriDin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 452 $[M+H]^+$.
338	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metoxi)piriDin-2-il)acetamida

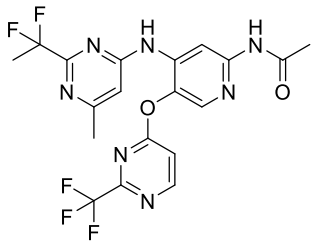
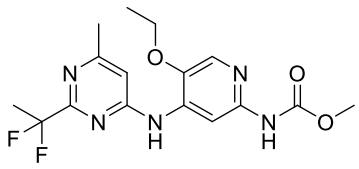
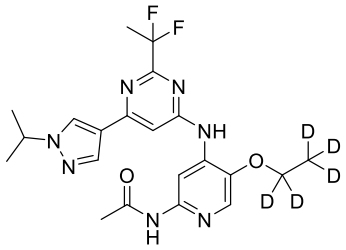
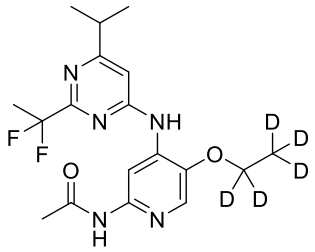
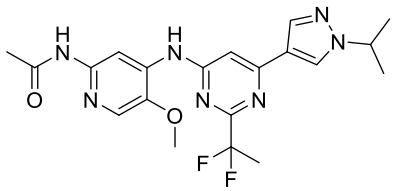
	 LCMS m/z = 433 $[M+H]^+$.
339	(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluorobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 398 $[M+H]^+$.
340	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-(fluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 454 $[M+H]^+$.
341	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419 $[M+H]^+$.
342	N-(5-((5-ciclopropiloxazol-2-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

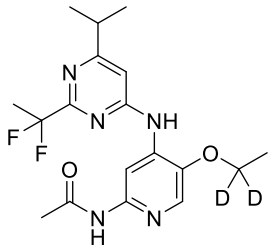
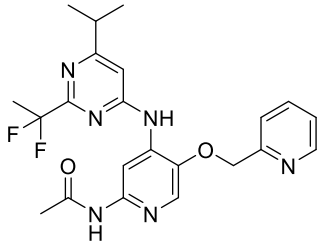
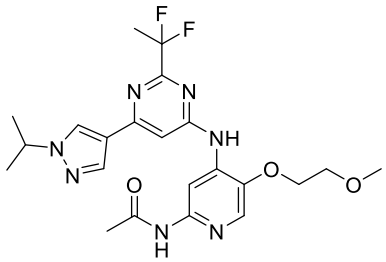
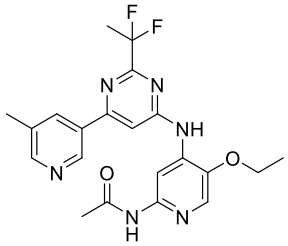
	 LCMS m/z = 445 $[M+H]^+$.
343	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436 $[M+H]^+$.
344	N-(5-((2-ciclopropiloxazol-5-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 445 $[M+H]^+$.
345	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metoxipirimidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446 $[M+H]^+$.
346	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metoxipirimidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida 

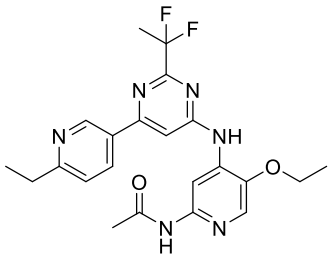
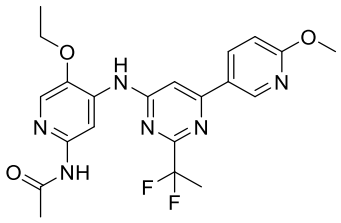
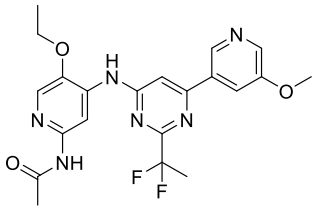
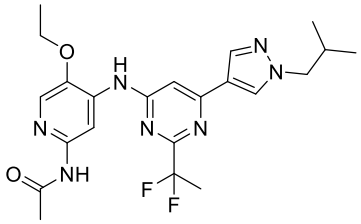
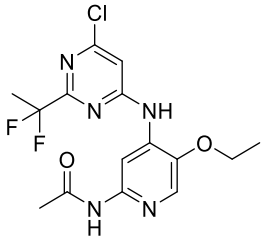
	LCMS m/z = 446 $[M+H]^+$.
347	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1s,4s)-4-metil-2-oxabiciclo[2,2,2]octan-1-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 462 $[M+H]^+$.
348	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 457 $[M+H]^+$.
349	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3,4-difluorobencil)oxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 492 $[M+H]^+$.
350	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 450 $[M+H]^+$.
351	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida

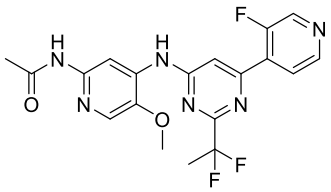
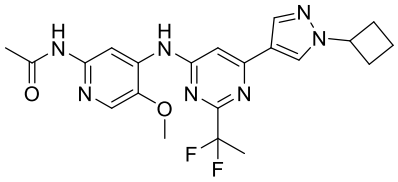
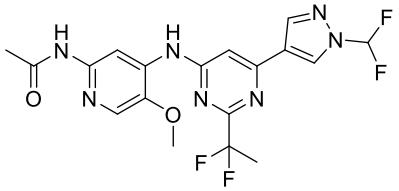
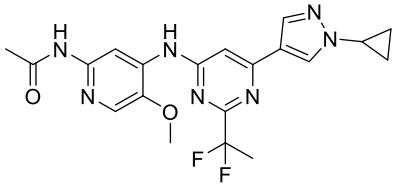
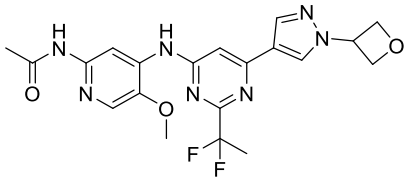
	 LCMS m/z = 450 $[M+H]^+$.
352	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1r,3r)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$.
353	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$.
354	N-(5-((1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 458 $[M+H]^+$.
355	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida

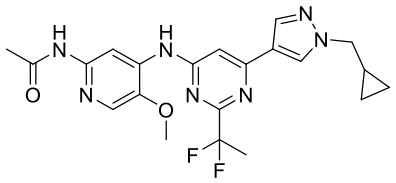
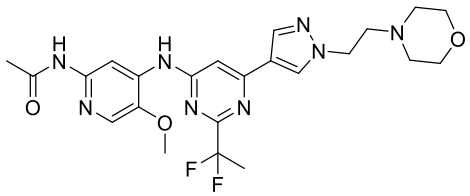
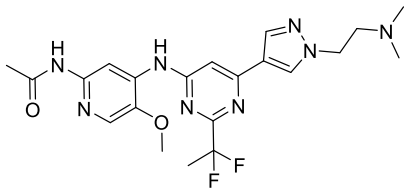
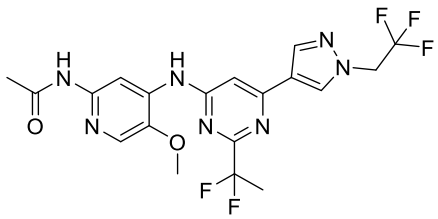
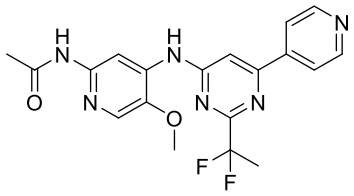
	 LCMS m/z = 415,2 $[M+H]^+$.
356	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$.
357	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metoxipirazin-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$.
358	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metoxipiridazin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$.
359	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)oxi)piridin-2-ilo)acetamida

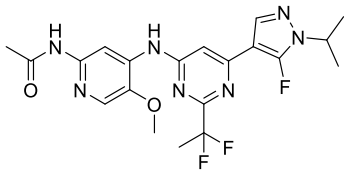
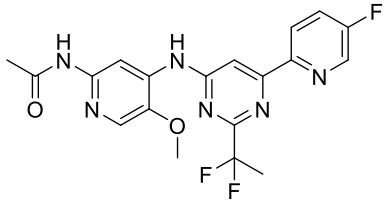
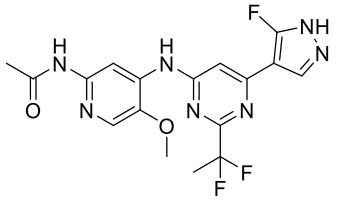
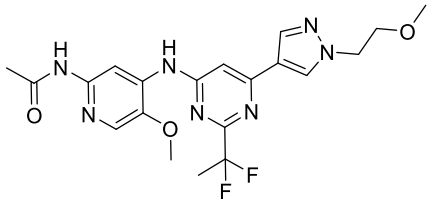
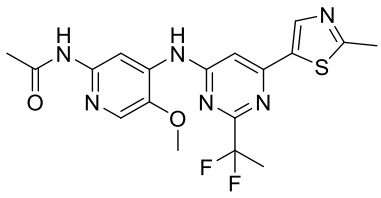
	 LCMS m/z = 470,1 $[M+H]^+$.
360	4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)carbamato de metilo  LCMS m/z = 368,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,83 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 4,17 (q, J=7,12 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 2,51 - 2,57 (m, 1 H), 2,33 - 2,47 (m, 3 H), 2,05 (t, J=19,07 Hz, 3 H), 1,37 (t, J=6,87 Hz, 2 H)
361	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 451,2 $[M+H]^+$.
362	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 385,2 $[M+H]^+$.
363	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432 $[M+H]^+$.
364	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-1,1-d2)piridin-2-

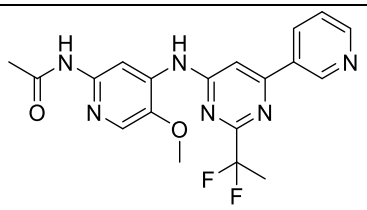
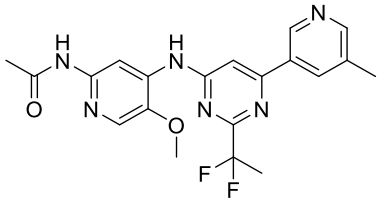
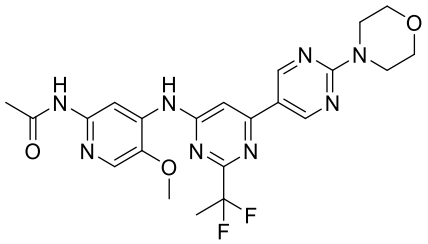
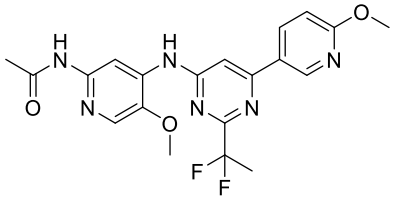
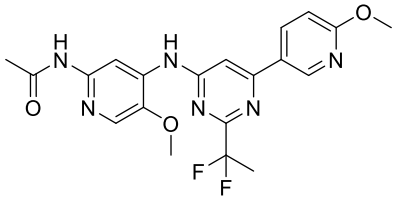
	il)acetamida  LCMS m/z = 382,2 $[M+H]^+$.
365	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$.
366	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 476,2 $[M+H]^+$.
367	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 429,2 $[M+H]^+$.
368	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(6-etilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

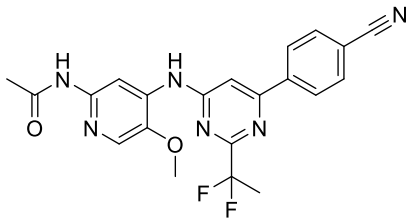
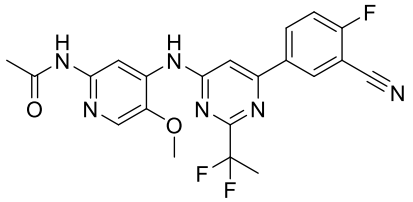
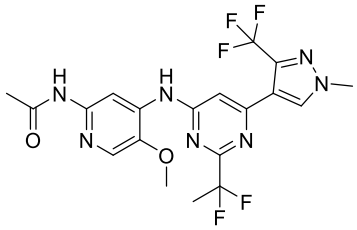
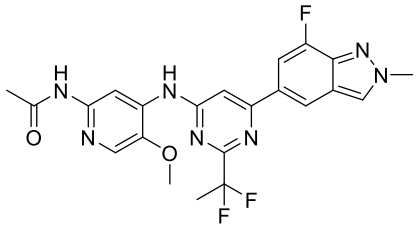
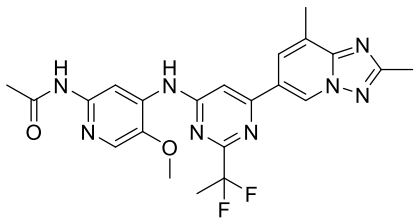
	 LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$.
369	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 445,2 $[M+H]^+$.
370	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 445,2 $[M+H]^+$.
371	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$.
372	N-(4-((6-cloro-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 372,1 $[M+H]^+$.
373	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(3-fluoropiridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-

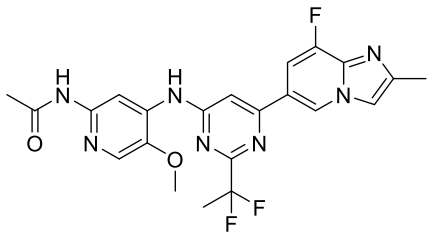
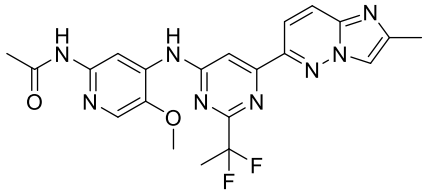
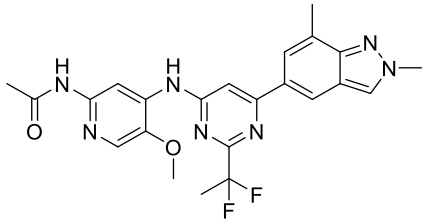
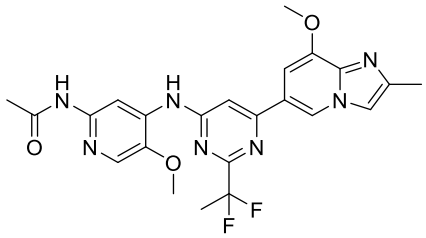
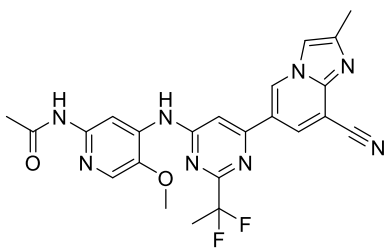
	il)acetamida  LCMS m/z = 419 $[M+H]^+$.
374	N-(4-((6-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 444 $[M+H]^+$.
375	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 440 $[M+H]^+$.
376	N-(4-((6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430 $[M+H]^+$.
377	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446 $[M+H]^+$.
378	N-(4-((6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-ilo)acetamida

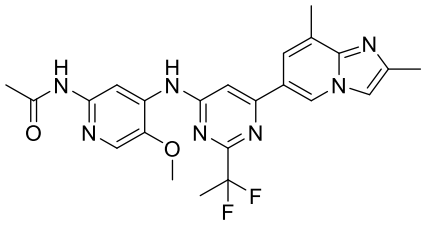
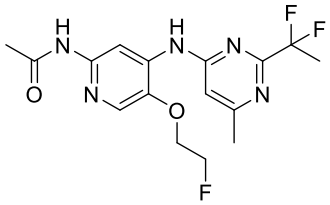
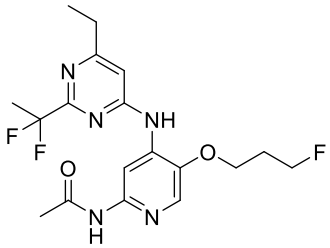
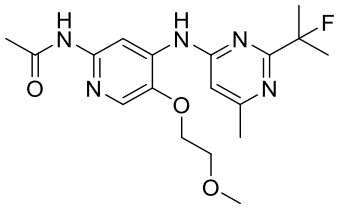
	 LCMS m/z = 444 $[M+H]^+$.
379	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 503 $[M+H]^+$.
380	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$.
381	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$.
382	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 401 $[M+H]^+$.
383	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-fluoro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida

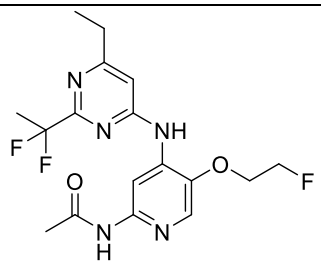
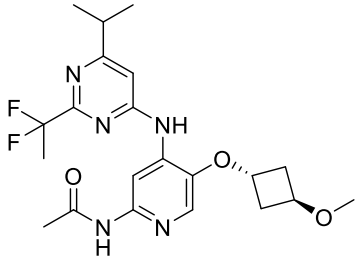
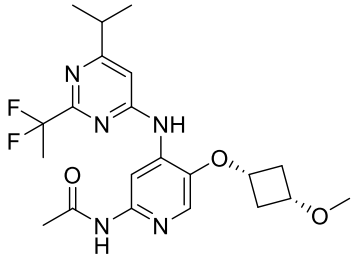
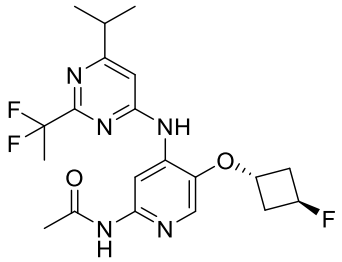
	 LCMS m/z = 450 $[M+H]^+$.
384	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419 $[M+H]^+$.
385	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-fluoro-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 408 $[M+H]^+$.
386	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 448 $[M+H]^+$.
387	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metiltiazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421 $[M+H]^+$.
388	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida

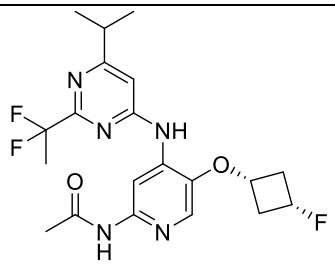
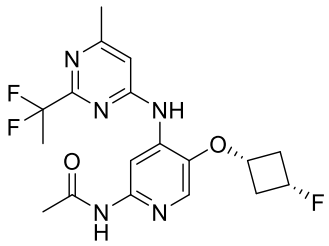
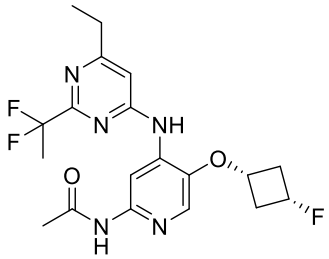
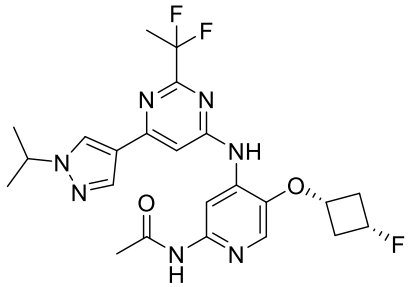
	 LCMS m/z = 401 $[M+H]^+$.
389	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 415 $[M+H]^+$.
390	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-2'-morfolino-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 487 $[M+H]^+$.
391	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 431 $[M+H]^+$.
392	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446 $[M+H]^+$.
393	N-(4-((6-(4-cianofenil)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida

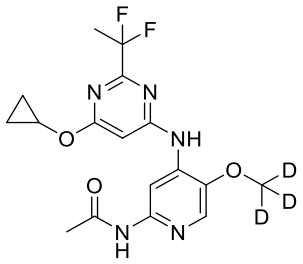
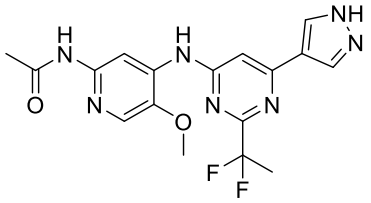
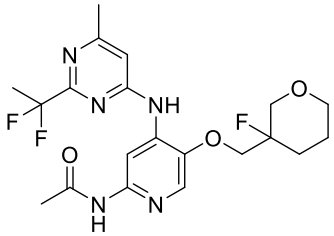
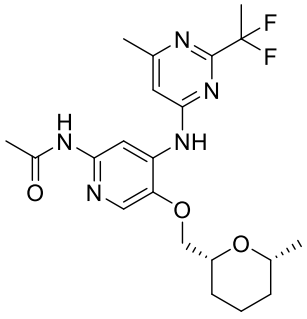
	 LCMS m/z = 425 $[M+H]^+$.
394	N-(4-((6-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 443 $[M+H]^+$.
395	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$.
396	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(7-fluoro-2-metil-2H-indazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$.
397	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 469 $[M+H]^+$.
398	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-

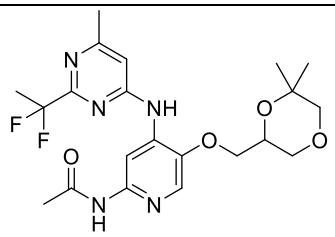
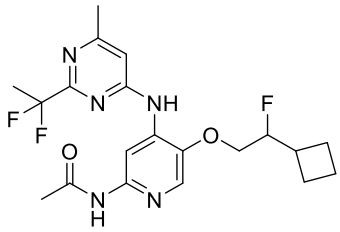
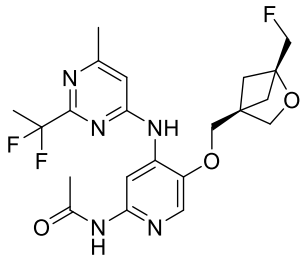
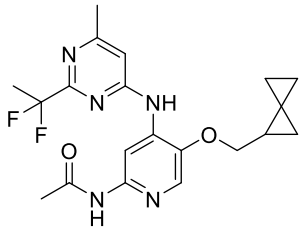
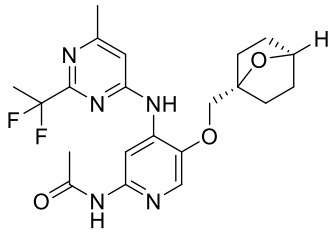
	5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 472 $[M+H]^+$.
399	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 455 $[M+H]^+$.
400	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 468 $[M+H]^+$.
401	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 484 $[M+H]^+$.
402	N-(4-((6-(8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 479 $[M+H]^+$.

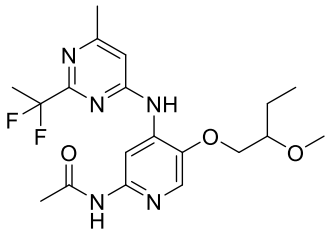
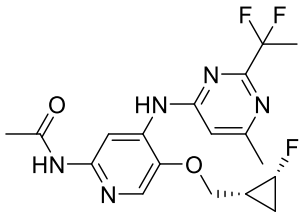
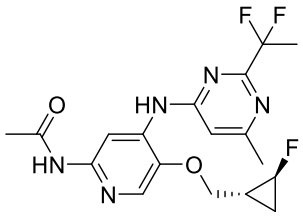
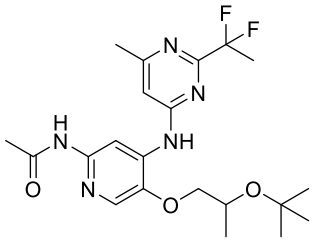
403	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 468 $[M+H]^+$.
404	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 370 $[M+H]^+$.
405	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluoropropoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 398,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,43 (br s, 1 H), 9,17 (br s, 1 H), 8,93 (br s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 4,60 - 4,73 (m, 2 H), 4,23 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 2,70 (m, 2 H), 2,13 - 2,23 (m, 2 H), 2,02 - 2,12 (m, 6 H), 1,24 (t, J=7,6 Hz, 3 H)
406	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 378,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 9,21 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,45 (s,3H), 2,16 (s, 3H), 1,72-1,86 (m, 6H)
407	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida

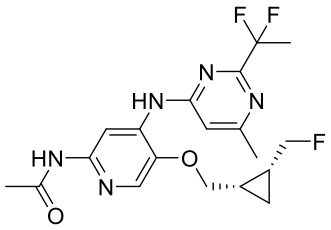
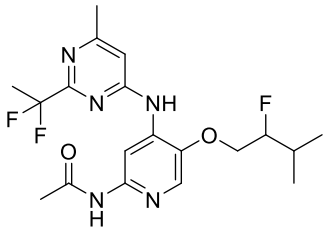
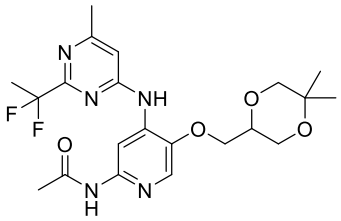
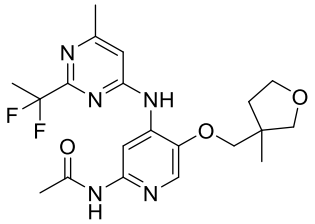
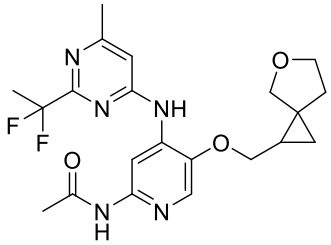
	 LCMS m/z = 384,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,37 (br s, 1 H), 9,22 (br s, 1 H), 8,98 (br s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 4,74 - 4,89 (m, 2 H), 4,33 - 4,47 (m, 2 H), 2,70 (m, 2 H), 2,02 - 2,14 (m, 6 H), 1,23 (t, J=7,4 Hz, 3 H)
408	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436,2 $[M+H]^+$.
409	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436,2 $[M+H]^+$.
410	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-((1r,3r)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 424,2 $[M+H]^+$.
411	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida

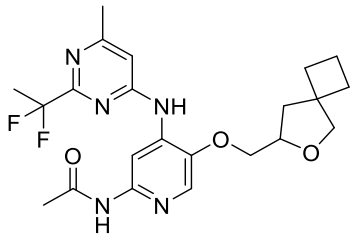
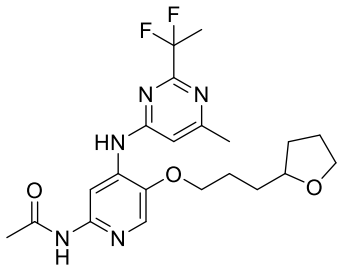
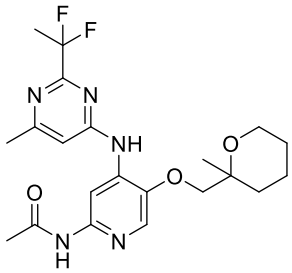
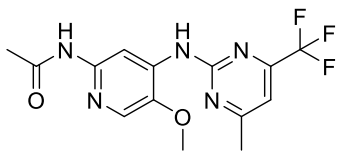
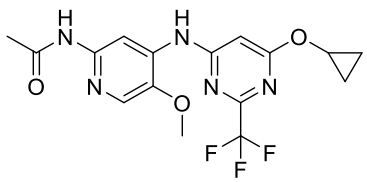
	 LCMS m/z = 424,1 $[M+H]^+$.
412	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 396,1 $[M+H]^+$.
413	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$.
414	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 490,2 $[M+H]^+$.
415	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(metoxi-d3)piridin-2-il)acetamida

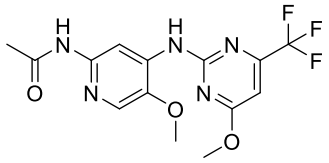
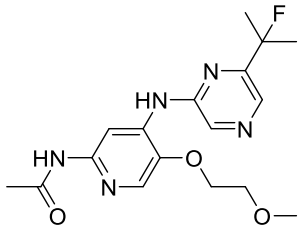
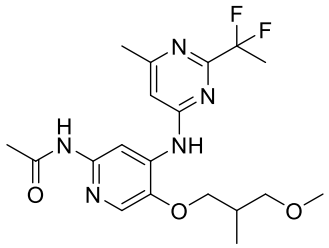
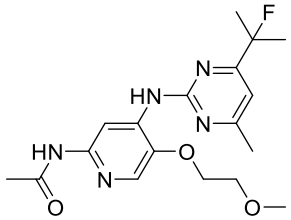
	 LCMS m/z = 383,2[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 - 10,17 (m, 1H), 9,44 - 9,31 (m, 1H), 9,01 (br s, 1H), 7,97 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 4,13 (br d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 6H), 0,86 - 0,80 (m, 2H), 0,79 - 0,74 (m, 2H).
416	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 390 [M+H]$^+$.
417	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 440 [M+H]$^+$.
418	Cis-rac-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((2R,6R)-6-metiltetrahidro-2H-pirano-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436 [M+H]$^+$.
419	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida

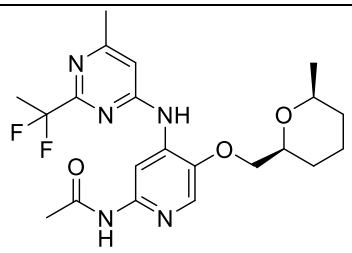
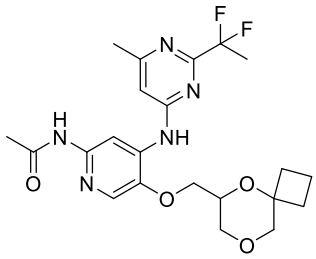
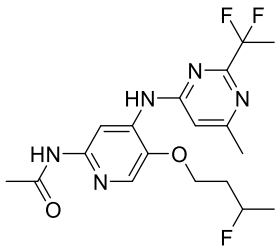
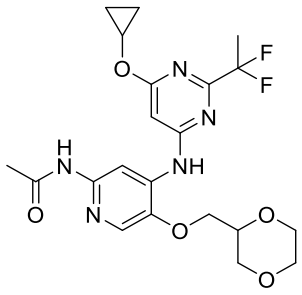
	 LCMS m/z = 452 $[M+H]^+$.
420	N-(5-(2-ciclobutil-2-fluoroetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 424 $[M+H]^+$.
421	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1r,4s)-1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 452 $[M+H]^+$.
422	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(espiro[2,2]pentan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 404 $[M+H]^+$.
423	N-(5-(((1r,4r)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 434 $[M+H]^+$.

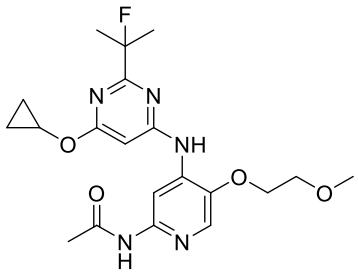
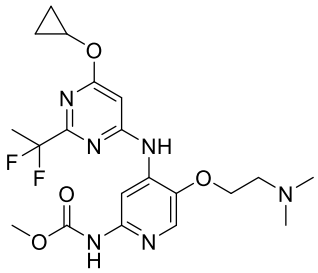
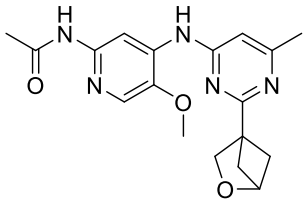
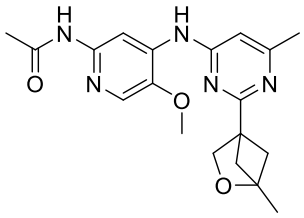
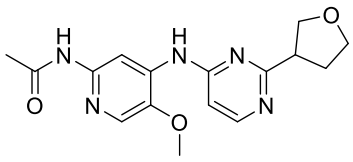
424	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxibutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 410 $[M+H]^+$.
425	Cis-rac-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-fluorociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 396 $[M+H]^+$.
426	Trans-rac-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-fluorociclopropil)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 396 $[M+H]^+$.
427	N-(5-(2-(terc-butoxi)propoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$.
428	Cis-rac-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-(fluorometil)ciclopropil)metoxi)piridin-2-ilo)acetamida

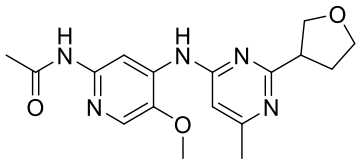
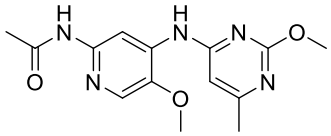
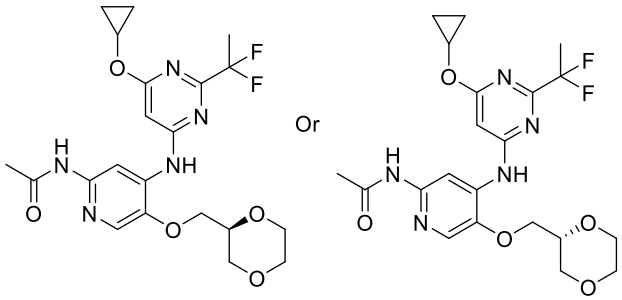
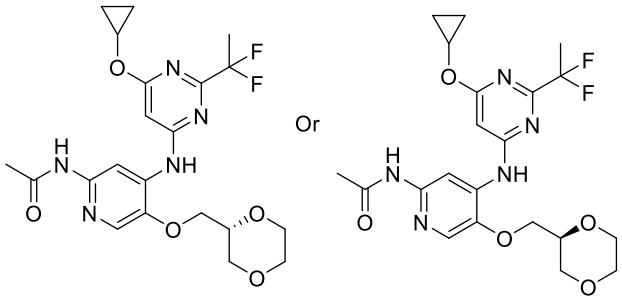
	 LCMS m/z = 410 $[M+H]^+$.
429	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-fluoro-3-metilbutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 412 $[M+H]^+$.
430	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 452 $[M+H]^+$.
431	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 422 $[M+H]^+$.
432	N-(5-((5-oxaspiro[2,4]heptan-1-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 434 $[M+H]^+$.

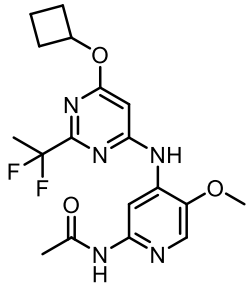
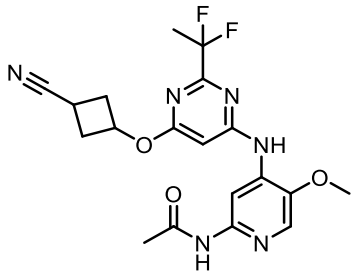
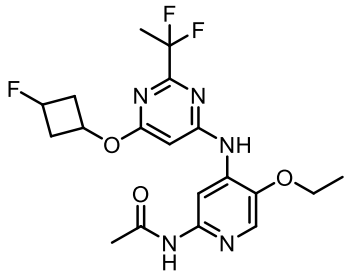
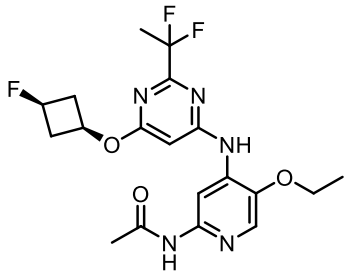
433	N-(5-((6-oxaspiro[3,4]octan-7-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 448 $[M+H]^+$.
434	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-(tetrahidrofuran-2-il)propoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436 $[M+H]^+$.
435	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436 $[M+H]^+$.
436	N-(5-metoxi-4-((4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 342,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,21 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
437	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 383,9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,21 (s, 1H), 9,60 (s,

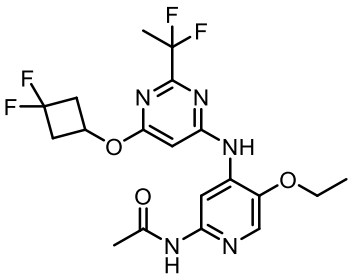
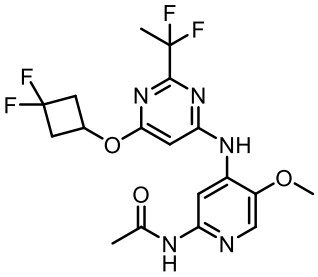
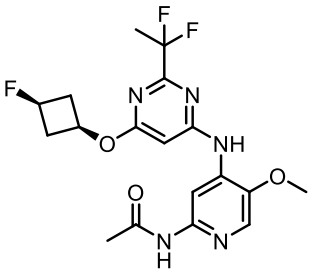
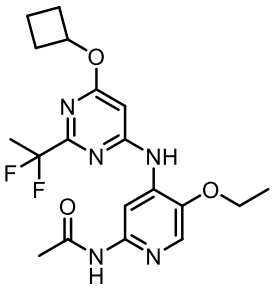
	1H), 8,90 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,15 (tt, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 0,85 - 0,82 (m, 2H), 0,80 - 0,77 (m, 2H).
438	N-(5-metoxi-4-((4-metoxi-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 357,9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,26 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
439	N-(4-((6-(2-fluoropropan-2-il)pirazin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 364,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,24-4,33 (m, 2H), 3,79-3,90 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).
440	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metoxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 410 $[M+H]^+$.
441	N-(4-((4-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-2-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 378,3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,36 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,22-4,32 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 5,0, 3,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,68-1,82 (m, 6H)
442	Cis-rac-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida

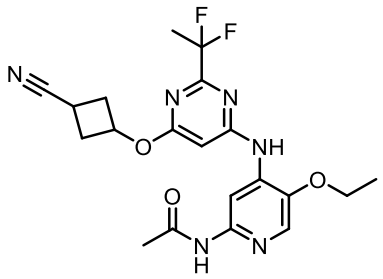
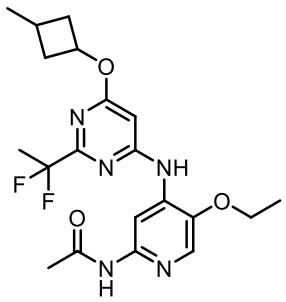
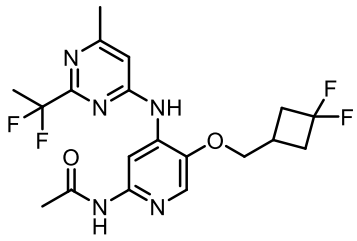
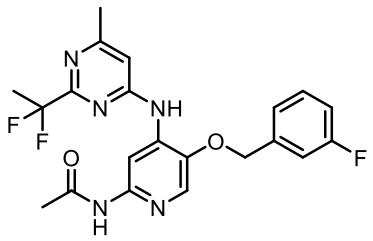
	 LCMS m/z = 436 $[M+H]^+$.
443	N-(5-((5,8-dioxaespiro[3,5]nonan-6-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 464 $[M+H]^+$.
444	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-fluorobutoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 398 $[M+H]^+$.
445	N-(5-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 466,2 $[M+H]^+$.
446	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)acetamida

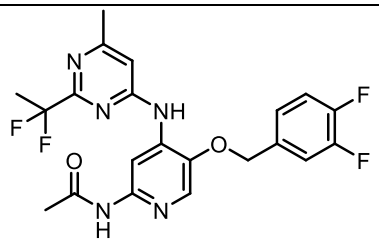
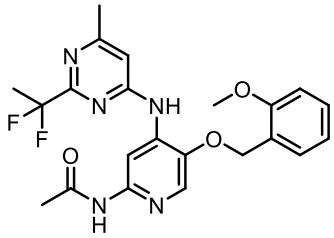
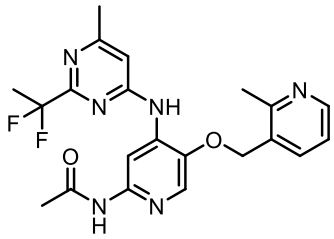
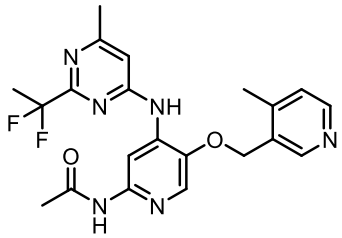
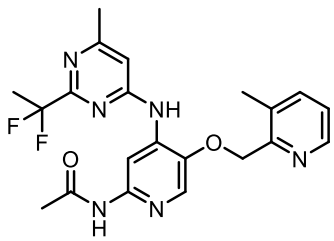
	 LCMS m/z = 420,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,10 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,27 (br s, 2H), 4,13 (br dd, J = 3,8, 2,3 Hz, 1H), 3,77-3,88 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 0,77-0,93 (m, 4H)
447	4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)carbamato de metilo  LCMS m/z = 453,2 $[M+H]^+$.
448	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 356 $[M+H]^+$.
449	N-(5-metoxi-4-((6-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 370 $[M+H]^+$.
450	N-(5-metoxi-4-((2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 330 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10,4-10,7 (m, 1H), 9,7-

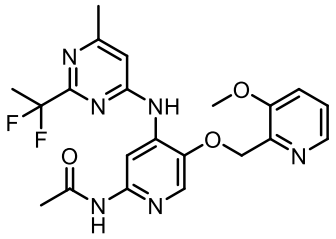
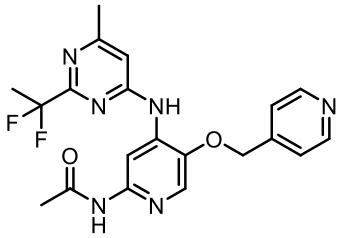
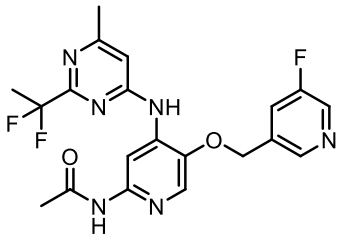
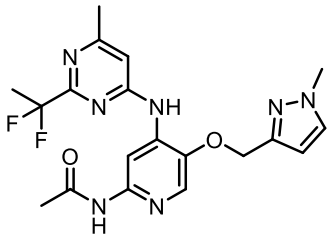
	10,0 (m, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,41 (d, 1H, J=6,2 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,2-7,2 (m, 1H), 4,11 (t, 1H, J=8,1 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 3H), 3,6-3,6 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).
451	N-(5-metoxi-4-((6-metil-2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 344 $[M+H]^+$.
452	N-(5-metoxi-4-((2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 304,1 $[M+H]^+$.
453	(S)-N-(5-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridina-2-il)acetamida o (R)-N-(5-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 466,2 $[M+H]^+$.
454	(R)-N-(5-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida o (S)-N-(5-((1, 4-dioxan-2-il)metoxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 466,2 $[M+H]^+$.
455	Trifluoroacetato de N-(4-((6-ciclobutoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida

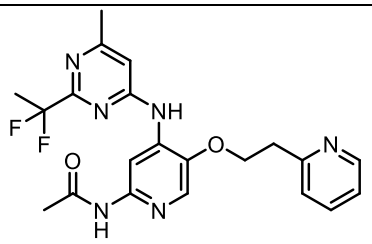
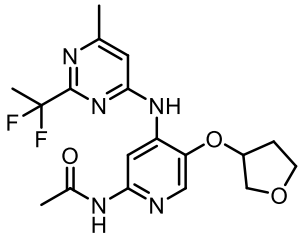
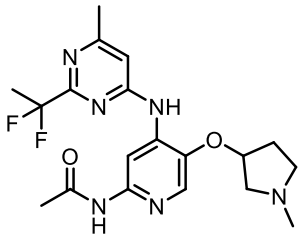
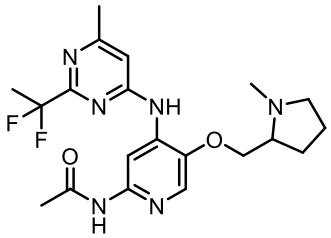
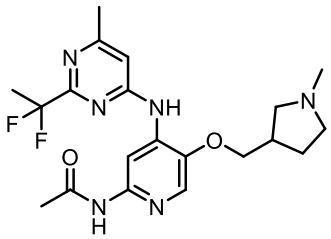
	 LCMS m/z = 394,2 [M+H]+
456	N-(4-((6-(3-cianociclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419,2 [M+H]+
457	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(3-fluorociclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida trifluoroacetato  LCMS m/z = 426,2 [M+H]+
458	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 426,2 [M+H]+
459	N-(4-((6-(3,3-difluorociclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

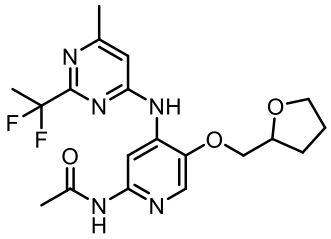
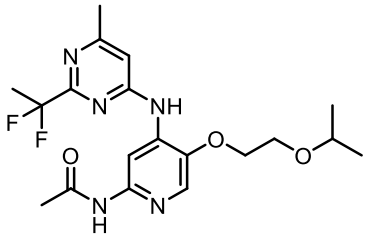
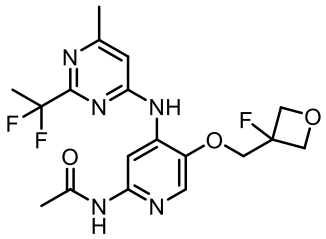
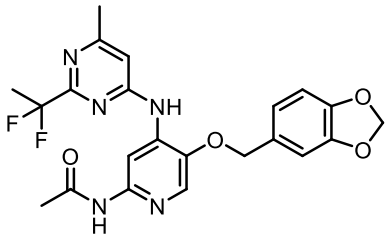
	 LCMS m/z = 444,2 [M+H]+
460	N-(4-((6-(3,3-difluorociclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430,1 [M+H]+
461	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 412,2 [M+H]+
462	N-(4-((6-ciclobutoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 408,2 [M+H]+
463	N-(4-((6-(3-cianociclobutoxi)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

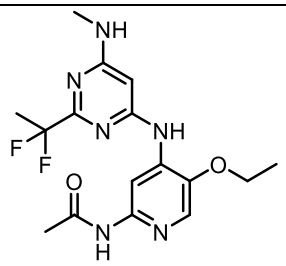
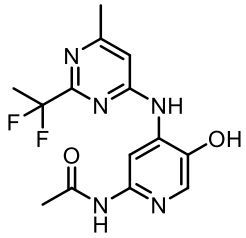
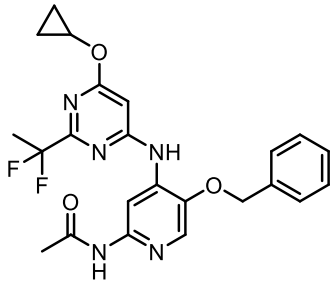
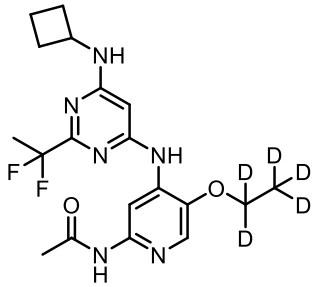
	 LCMS m/z = 433,2 [M+H]+
464	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(3-metilciclobutoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 422,2 [M+H]+
465	N-(5-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 428,2 [M+H]+
466	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432,2 [M+H]+
467	N-(5-((3,4-difluorobencil)oxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

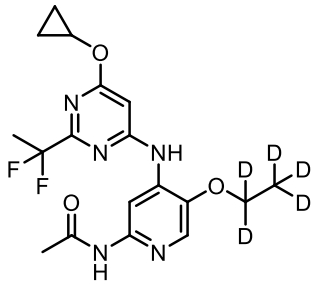
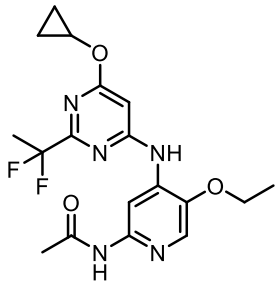
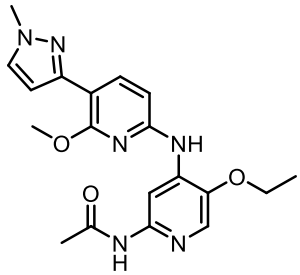
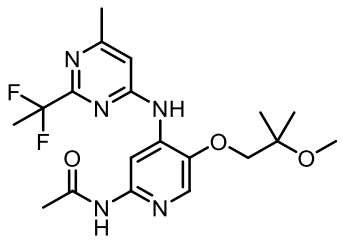
	 LCMS m/z = 450,2 [M+H]+
468	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 444,2 [M+H]+
469	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 429,2 [M+H]+
470	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-metilpiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 429,2 [M+H]+
471	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilpiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 429,2 [M+H]+

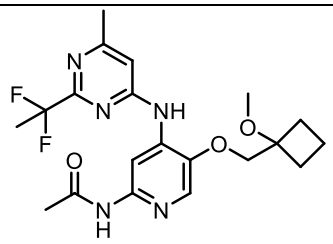
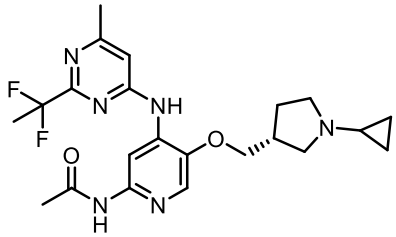
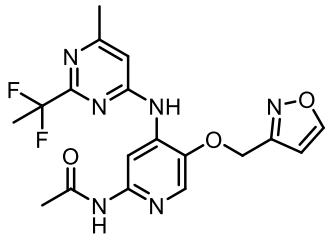
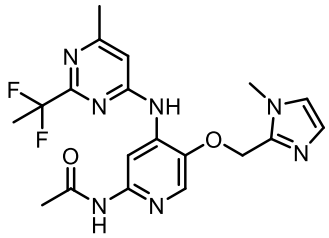
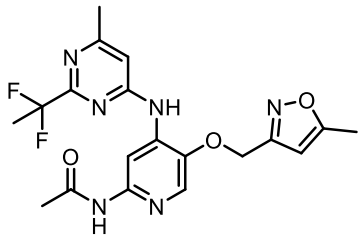
472	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxipiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 445,2 [M+H]+
473	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((piridin-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 415,2 [M+H]+
474	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-fluoropiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 433,2 [M+H]+
475	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 418,2 [M+H]+
476	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(piridin-2-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida

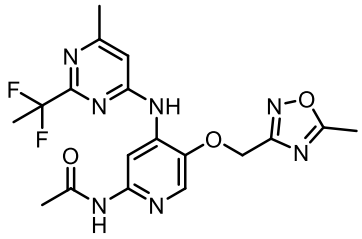
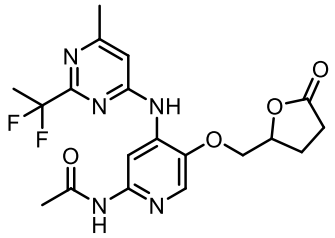
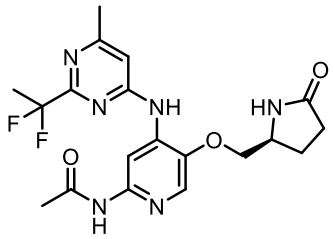
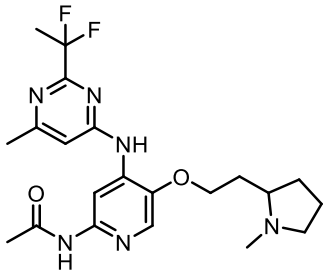
	 LCMS m/z = 429,2 [M+H]+
477	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 394,2 [M+H]+
478	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 407,2 [M+H]+
479	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421,2 [M+H]+
480	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421,2 [M+H]+

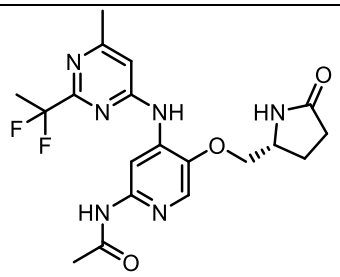
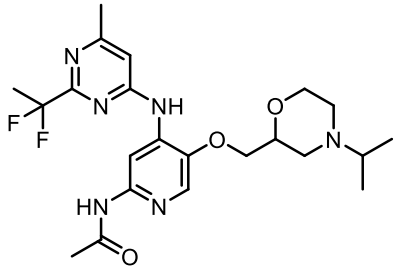
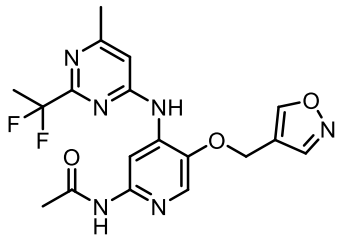
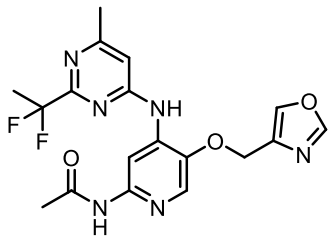
481	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 408,2 [M+H]+
482	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-isopropoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 410,2 [M+H]+
483	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 412,2 [M+H]+
484	N-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 458,2 [M+H]+
485	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(metilamino)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida

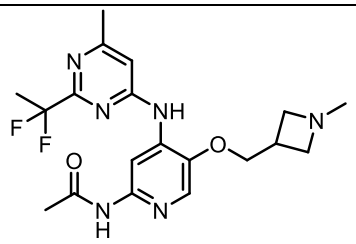
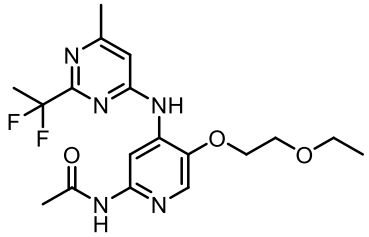
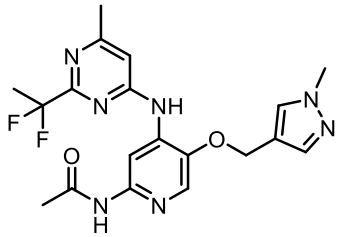
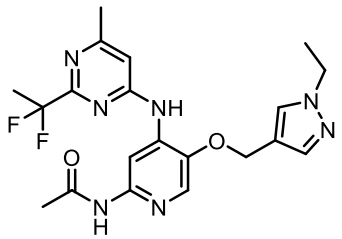
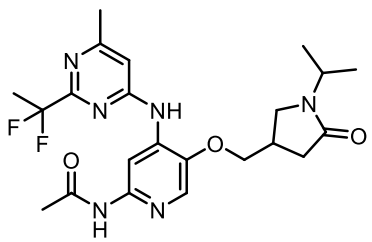
	 LCMS m/z = 367,2 [M+H]+
486	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 324,1 [M+H]+
487	N-(5-(benciloxi)-4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 456,2 [M+H]+
488	N-(4-((6-(ciclobutilamino)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 412,2 [M+H]+
489	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida

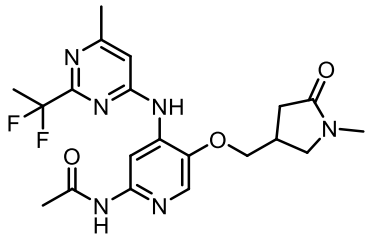
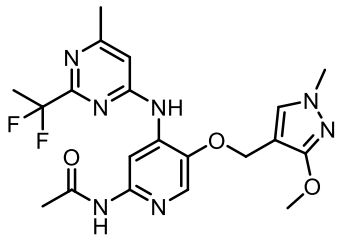
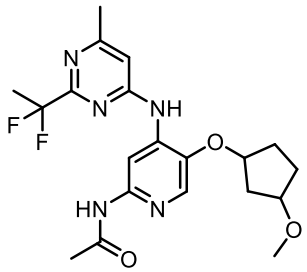
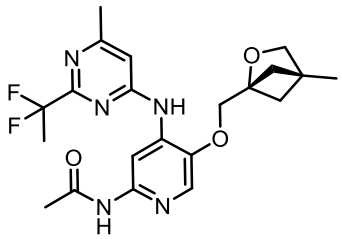
	 LCMS m/z = 399,2 [M+H]+
490	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 394,2 [M+H]+; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,12-10,33 (m, 1H), 9,10-9,25 (m, 1H), 8,85-9,02 (m, 1H), 7,94-8,05 (m, 1H), 6,80-6,97 (m, 1H), 4,08-4,27 (m, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,39 (s, 3H), 0,67-0,92 (m, 4H).
491	N-(5-etoxi-4-((6-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 383,2 [M+H]+; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10,97 (br dd, J = 2,8, 6,0 Hz, 1H), 9,70 - 8,89 (m, 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,49 - 1,42 (m, 3H).
492	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxi-2-metilpropoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 410 [M+H]+.
493	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metoxiciclobutil)metoxi)piridin-2-il)acetamida

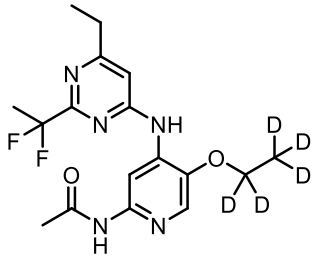
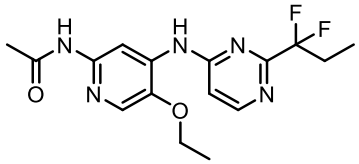
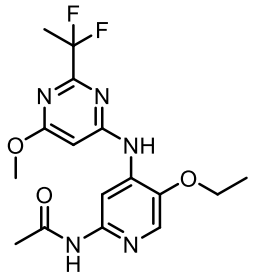
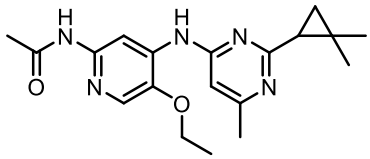
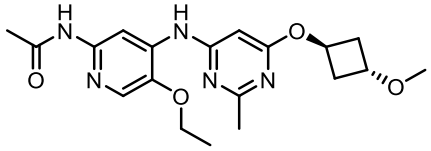
	 LCMS m/z = 422 [M+H]+
494	(R)-N-(5-((1-ciclopropilpirrolidin-3-il)metoxi)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 447 [M+H]+
495	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(isoxazol-3-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 405 [M+H]+
496	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 418 [M+H]+
497	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419 [M+H]+.

498	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 420 [M+H]+
499	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-oxotetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 422 [M+H]+
500	(S)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421 [M+H]+
501	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 435 [M+H]+
502	(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida

	 LCMS m/z = 421 [M+H]+
503	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((4-isopropilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 465 [M+H]+
504	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(isoxazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 405 [M+H]+
505	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 405 [M+H]+
506	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida

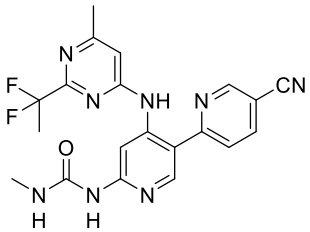
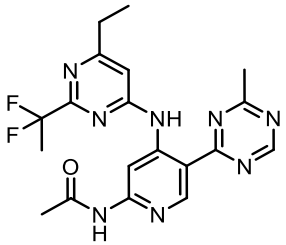
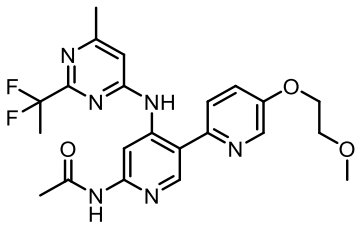
	 LCMS m/z = 407 [M+H]+
507	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-etoxietoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 396 [M+H]+
508	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 418 [M+H]+
509	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432 [M+H]+
510	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-isopropil-5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 463 [M+H]+
511	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((1-metil-5-oxopirrolidin-3-

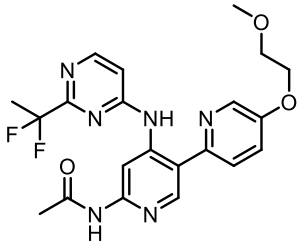
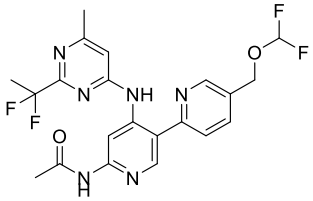
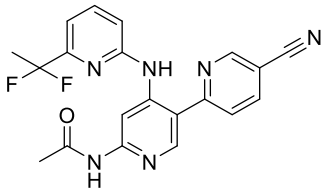
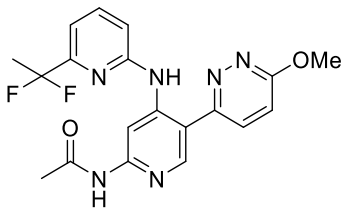
	il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 435 [M+H]+
512	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 448 [M+H]+
513	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)oxi)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 422 [M+H]+
514	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(((1s,4s)-4-metil-2-oxabiciclo[2.1.1] hexan-1-il)metoxi)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 434 [M+H]+

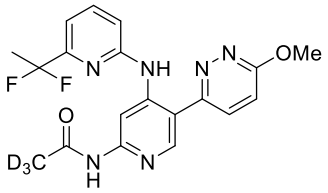
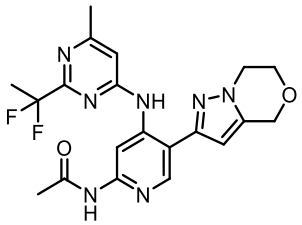
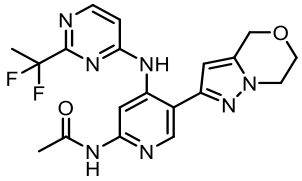
515	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(etoxi-d5)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = SIN INFORMACIÓN
516	N-(4-((2-(1,1-difluoropropil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 366,2 [M+H]+
517	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 368,2 [M+H]+
518	rac-(R)-N-(4-((2-(2,2-dimetilciclopropil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-etoxipiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 356,1 [M+H]+
519	N-(5-etoxi-4-((6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)-2-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 388,1 [M+H]+

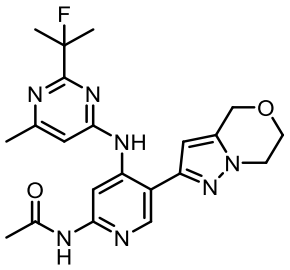
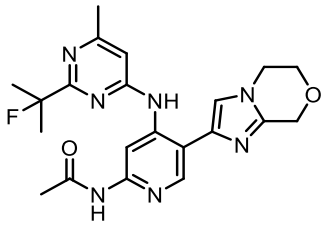
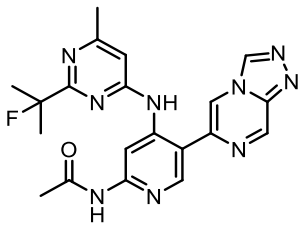
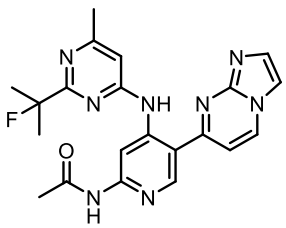
Ejemplos 520 a 922

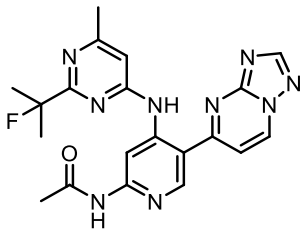
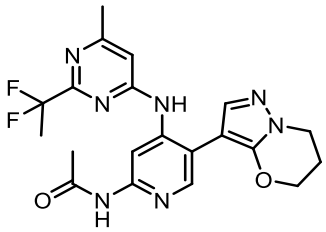
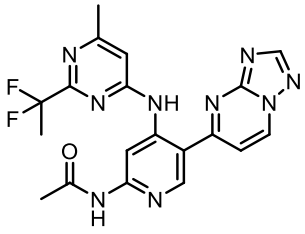
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon usando un proceso similar a los Ejemplos descritos anteriormente.

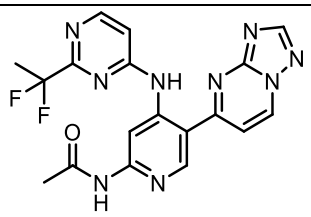
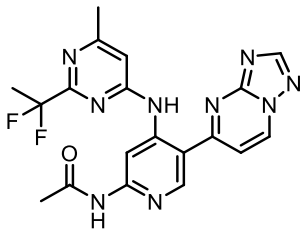
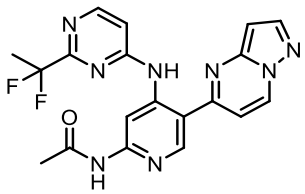
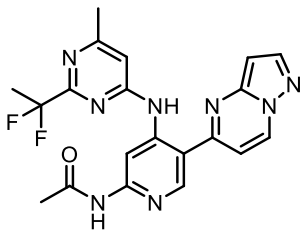
Ej. No.	Nombre/Estructura/Datos
520	1-(5-ciano-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)-3-metilurea  SM: 6'-cloro-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridina]-5-carbonitrilo (Preparación X) y 1-metilurea (Columna: Phenomenex C18 150*25mm*10um; Condición: agua (NH_4HCO_3)-ACN; B%: 22 %-52 %, 10 min) 14,2 mg, 17,3 % de rendimiento, como un sólido blanco. LCMS m/z = 425,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,76 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (t, J = 18,8 Hz, 3H).
521	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 415,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,50 (s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 9,37 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 9,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 5H), 2,17 - 2,08 (m, 6H), 1,29 - 1,25 (m, 3H).
522	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-ilo)acetamida  LCMS m/z = 459,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,50 (br s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz,

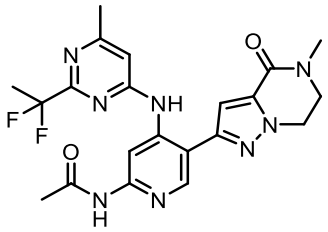
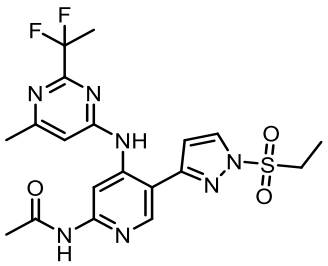
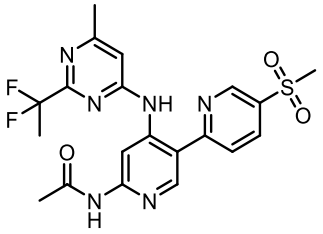
	1H), 7,60 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 2H), 3,33 - 3,30 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 6H).
523	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 445,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,47 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 6H).
524	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((difluorometoxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 465 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12,55 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, *J*=1,8 Hz), 8,59 (s, 1H), 7,88 (dd, 2H, *J*=2,0, 8,3 Hz), 7,8-7,9 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,39 (t, 1H, *J*=73,3 Hz), 5,02 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,1-2,3 (m, 6H).
525	N-(5-ciano4'-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 395,1 $[M+ H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,67 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,25 - 9,15 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 2H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,13 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (br t, J = 19,1 Hz, 3H).
526	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 

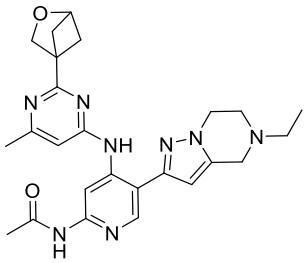
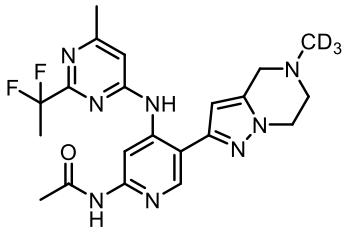
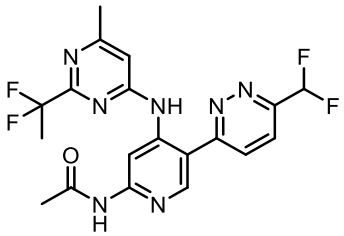
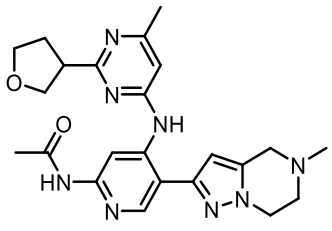
	LCMS m/z = 401,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,47 (s, 1H), 10,53 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,44 - 8,39 (m, 1H), 8,27 (dd, J = 2,4, 9,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,6, 9,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (br d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,14 - 2,09 (m, 3H), 1,99 (dt, J = 1,5, 19,2 Hz, 3H).
527	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida-2,2,2-d3  LCMS m/z = 405,2 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 11,47 (s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 - 8,50 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,07 (br d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,03 (t, J = 19,0 Hz, 3H).
528	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidroO4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430,1 $[M+H]^+$;1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,38 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 2H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 - 2,07 (m, 6H).
529	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidroO4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,0 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,43 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 2,19 - 2,08 (m, 6H).
530	N-(5-(6,7-dihidroO4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

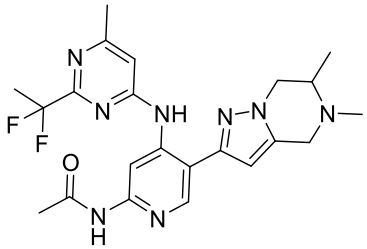
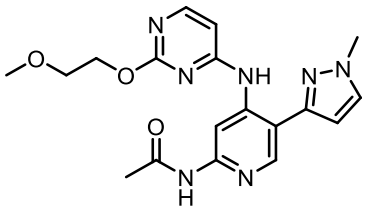
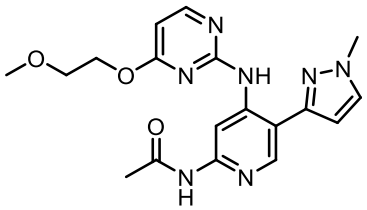
	 LCMS m/z = 426,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11,26 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,16 - 4,13 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).
531	N-(5-(5,6-dihidroO8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 426,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 11,96 (s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,11 (s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).
532	N-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il)-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 422,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10,53 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).
533	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 12,32 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,2 Hz,

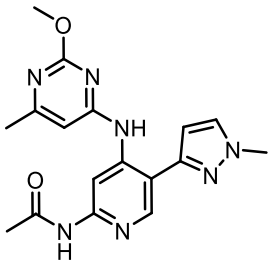
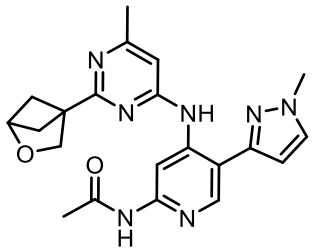
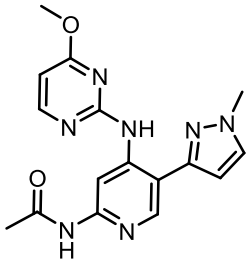
	1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).
534	N-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 422,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 11,41 (s, 1H), 10,69 (br s, 1H), 9,44 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,89 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).
535	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidroO5H-pirazolo[5,1-b][1,3] oxazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DCM-d_2) δ (ppm) = 8,79 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,40 - 4,37 (m, 2H), 4,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (t, J = 18,9 Hz, 3H).
536	N-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il) amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 426,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,32 (s, 1H), 10,74 (br s, 1H), 9,42 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,05 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,84 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (t, J = 19,2 Hz, 3H).
537	N-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridina-2-il)acetamida

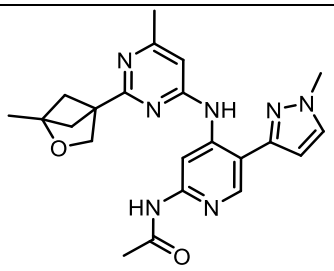
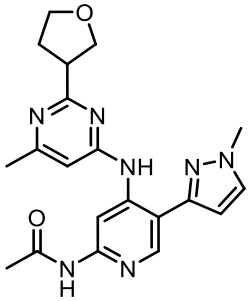
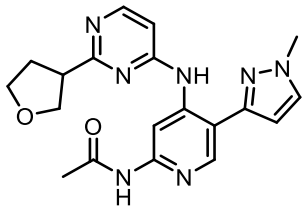
	 LCMS m/z = 412,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,31 (s, 1H), 10,76 (br s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 9,07 - 8,91 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,61 - 8,51 (m, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,02 (br s, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (br t, J = 19,1 Hz, 3H).
538	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421,2 [M+H]+; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,17 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).
539	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 411,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 12,12 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,24 - 9,15 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,59 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (br t, J = 19,2 Hz, 3H).
540	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 425,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,17 (s, 1H),

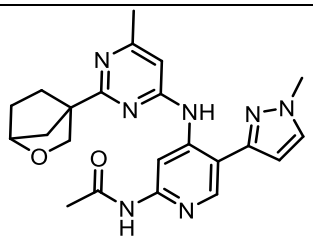
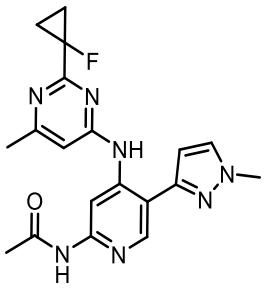
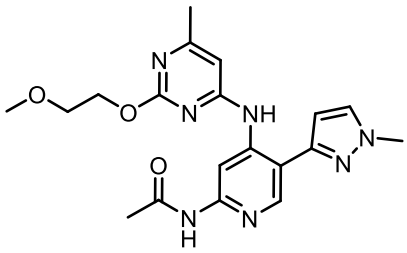
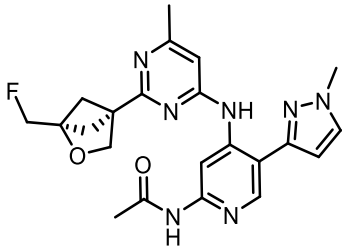
	10,67 (br s, 1H), 9,24 (br s, 1H), 9,18 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,64 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (br t, J = 19,1 Hz, 3H).
541	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4-oxO4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 457,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,06 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,59 (br t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (br t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,11 (s, 6H).
542	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(etilsulfonil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 466,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 10,74 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,83 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
543	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metilsulfonil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 463,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 12,26 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 2,4, 8,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (t, J = 19,2 Hz, 3H).
544	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-etil-4,5,6,7 -tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

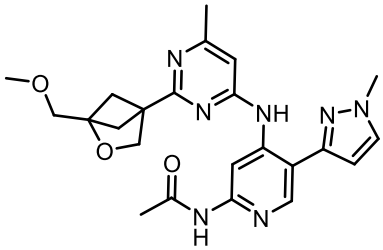
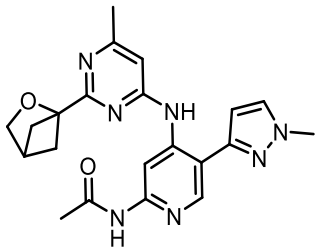
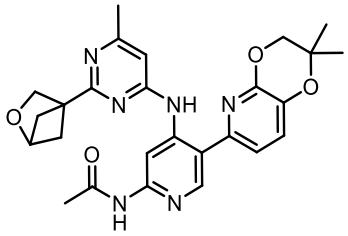
	 LCMS m/z = 475,3 [M+ H]+; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 11,36 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 1H), 4,29 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,96 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,60 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39 - 2,36 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,84 (dd, J = 1,8, 4,3 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
545	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metil-d3)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1 ,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 11,49 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 6H).
546	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometil)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ (ppm) : 12,37 (br s, 1H), 9,53 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,51 - 8,30 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 - 6,79 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 3H).
547	N-(4-((6-metil-2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 449,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DCM-d_2) δ (ppm) : 12,41 (s, 1H), 12,18

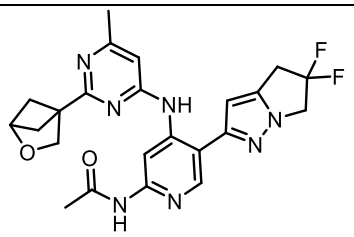
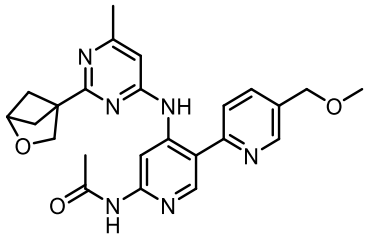
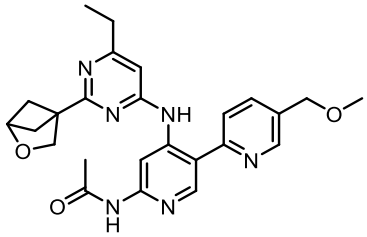
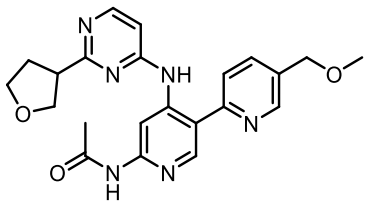
	(br s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,73 (br s, 2H), 4,67 - 4,48 (m, 2H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 4,18 (dt, J = 5,2, 8,2 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,53 - 2,46 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).
548	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 457,4 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,37 (s, 1H), 9,35 (s, 1 H), 8,46 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,28 (dd, J=12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,01 (d, J=15,5 Hz, 1H), 3,96 (dd, J=12,3, 8,8 Hz, 1H), 3,63 (d, J=15,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,97 (ddd, J=9,0, 6,5, 4,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,24 (t, J=18,0 Hz, 3H), 1,30 (d, J=6,5 Hz, 3H).
549	N-(4-((2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 384 $[M+H]^+$ 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) 9,2-9,4 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=5,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,73 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,54 (d, 1H, J=5,8 Hz), 4,66 (dd, 2H, J=3,8, 5,3 Hz), 4,00 (s, 3H), 3,78-3,80 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
550	N-(4-((4-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 384 $[M+H]^+$ 1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,50 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J=5,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,92 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,48 (d, 1H, J=5,8 Hz), 4,6-4,7 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,7-3,7 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).

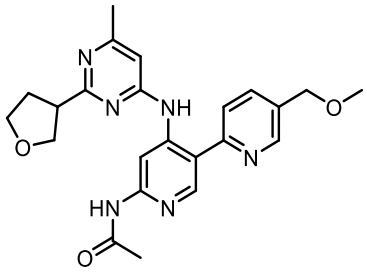
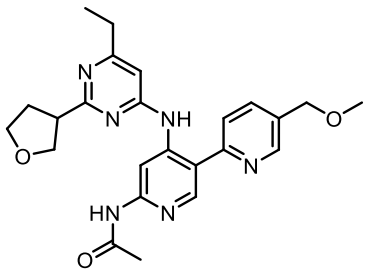
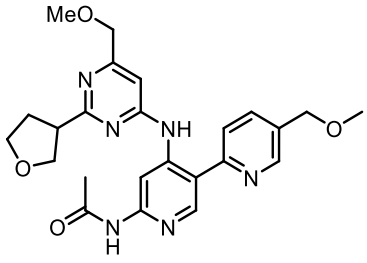
551	N-(4-((2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 354 $[M+H]^+$ 1H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 11,4-11,6 (m, 1H), 10,55 (br s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,63 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
552	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 406 $[M+H]^+$ 1H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 11,3-11,5 (m, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,92 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,82 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 2,3-2,4 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,84 (dd, 2H, J=1,6, 4,4 Hz).
553	N-(4-((4-metoxipirimidin-2-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 340 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 11,5-11,8 (m, 1H), 10,4-10,8 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,3-8,4 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,92 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,50 (d, 1H, J=5,6 Hz), 4,07 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,11 (s, 3H)
554	N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((6-metil-2-(1-metil-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)pirimidin- 4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

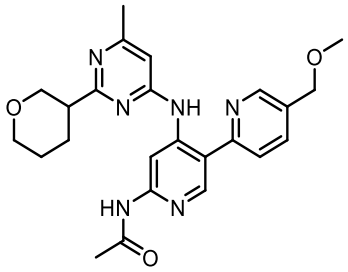
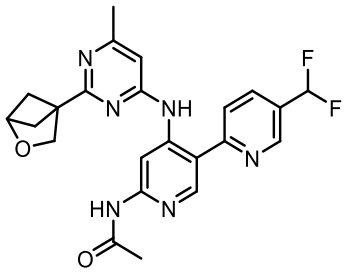
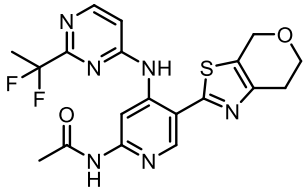
	 LCMS m/z = 420 $[M+H]^+$ 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,3-11,5 (m, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,80 (s, 1H), 3,9-4,1 (m, 5H), 2,37 (s, 5H), 2,12 (s, 3H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).
555	N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((6-metil-2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 394 $[M+H]^+$ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 11,25 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,91 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,80 (s, 1H), 4,14 (t, 1H, J=8,1 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,7-3,9 (m, 3H), 3,55 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 2,43 (qd, 1H, J=7,6, 12,2 Hz), 2,37 (s, 3H), 2,26 (dddd, 1H, J=5,5, 7,3, 8,6, 12,4 Hz), 2,10 (s, 3H).
556	N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 380 $[M+H]^+$ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 11,4-11,6 (m, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,89 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,04 (d, 1H, J=6,1 Hz), 6,90 (d, 1H, J=2,3 Hz), 4,14 (t, 1H, J=8,1 Hz), 4,00 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,8-3,8 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 2,4-2,4 (m, 1H), 2,29 (dddd, 1H, J=5,6, 7,2, 8,8, 12,5 Hz), 2,13 (s, 3H).
557	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-il)acetamida

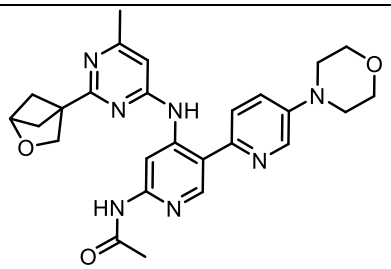
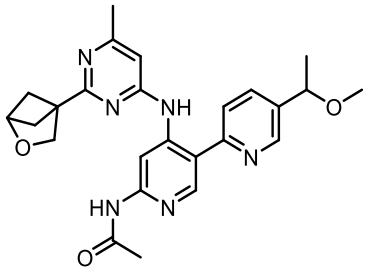
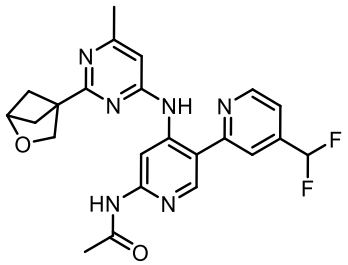
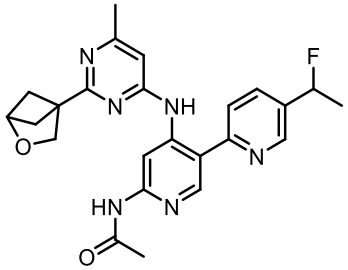
	 LCMS m/z = 420 $[M+H]^+$ 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11,5-11,7 (m, 1H), 10,5-10,9 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,62 (d, 2H, J=2,8 Hz), 4,5-4,6 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,1-4,1 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,3-2,3 (m, 5H), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 2H).
558	N-(4-((2-(1-fluorociclopropil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 382 [M+H]+; 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 11,33 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,91 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,83 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 2H).
559	N-(4-((2-(2-metoxietoxi)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 398 $[M+H]^+$
560	N-(4-((2-((1s,4s)-1-(fluorometil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438 $[M+H]^+$ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 11,4-11,6 (m, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J=1,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J=1,8

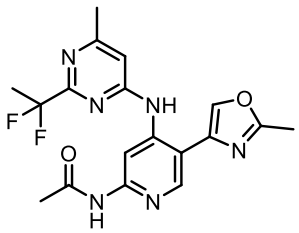
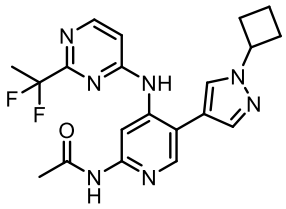
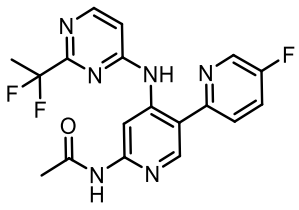
	Hz), 6,85 (s, 1H), 4,6-4,8 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,5-2,5 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,91 (br d, 2H, J=4,1 Hz).
561	N-(4-((2-(1-(metoximetil)-2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H -pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 450 $[M+H]^+$ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 11,4-11,5 (m, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,53 (br s, 1H), 8,5-8,7 (m, 1H), 7,89 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,92 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,8-6,9 (m, 1H), 4,04 (d, 5H, J=15,7 Hz), 3,6-3,7 (m, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H), 2,4-2,4 (m, 5H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (dd, 2H, J=1,5, 4,1 Hz).
562	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 406 $[M+H]^+$; 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,4-9,5 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,79-6,80 (m, 1H), 6,76 (d, 1H, J=2,5 Hz), 4,05 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,06 (t, 1H, J=3,3 Hz), 2,62 (ddd, 2H, J=1,9, 3,1, 4,6 Hz), 2,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,8-1,9 (m, 2H).
563	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 489 $[M+H]^+$ 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12,15 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,0-8,2 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,67 (t, 1H, J=1,0 Hz), 4,18 (d, 4H, J=8,5 Hz), 2,4-2,5 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,45 (s, 6H).
564	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,5-difluoroO5,6-dihidroO4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)piridin-2-il)acetamida

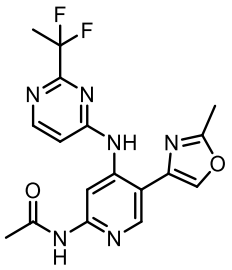
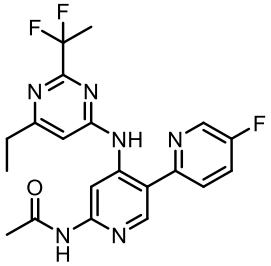
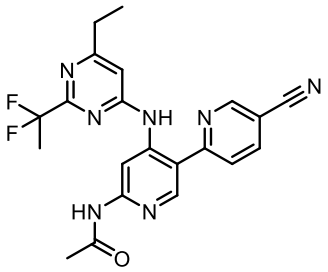
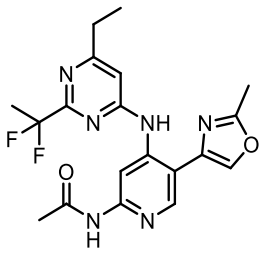
	 LCMS m/z = 468 [M+H]+ 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) d 10,7-10,9 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,6-4,8 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,57 (t, 2H, J=13,5 Hz), 2,4-2,5 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,0-2,1 (m, 2H).
565	N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 447 [M+H]+ 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12,4-12,6 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,4-2,5 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,0-2,1 (m, 2H).
566	N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$ 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12,52 (br s, 1H), 9,3-9,9 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 1H), 6,5-6,6 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,1-4,2 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (dd, 2H, J=1,5, 4,5 Hz), 1,31 (t, 3H, J=7,5 Hz).
567	N-(5-(metoximetil)-4'-((2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 421 $[M+H]^+$ 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,3-9,4 (m, 1H), 8,6-

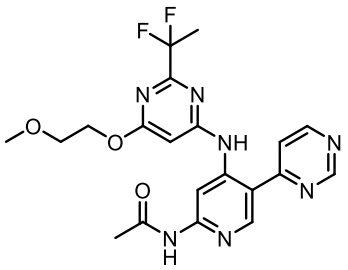
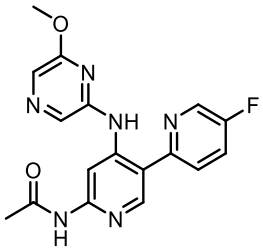
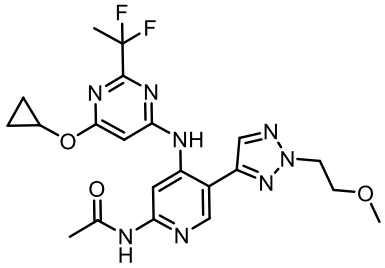
	8,7 (m, 2H), 8,33 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,9-8,0 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J=6,0 Hz), 4,56 (s, 2H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 1H), 3,67 (quin, 1H, J=7,8 Hz), 3,45 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 1H), 2,37 (dddd, 1H, J=5,5, 7,3, 8,5, 12,4 Hz), 2,21 (s, 3H).
568	N-(5-(metoximetil)-4'-((6-metil-2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 435 $[M+H]^+$ 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,3-9,4 (m, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,92 (q, 1H, J=7,3 Hz), 3,61 (quin, 1H, J=7,9 Hz), 3,46 (s, 3H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,2 (s, 3H).
569	N-(4'-((6-etil-2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 449 [M+H]+ 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,93 (q, 1H, J=7,3 Hz), 3,63 (quin, 1H, J=7,8 Hz), 3,46 (s, 3H), 2,69 (q, 2H, J=7,8 Hz), 2,52 (qd, 1H, J=7,5, 12,3 Hz), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J=7,6 Hz).
570	N-(5-(metoximetil)-4'-((6-(metoximetil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 465 [M+H]+ 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 8,7-8,8 (m, 1H), 8,6-8,7 (m, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,44 (d, 2H, J=0,8 Hz), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,92 (q, 1H, J=7,3 Hz), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,5 (s, 3H),

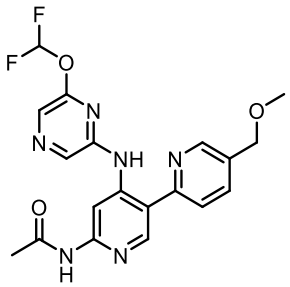
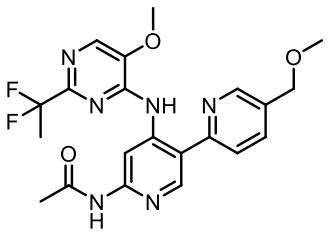
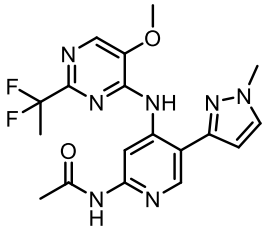
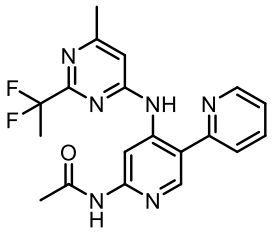
	3,46 (s, 3H), 2,51 (qd, 1H, J=7,5, 12,3 Hz), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,2 (s, 3H).
571	N-(5-(metoximetil)-4'-((6-metil-2-(tetrahidroO2H-piran-3-il)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 449 [M+H]+; 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,3-9,5 (m, 1H), 8,6-8,7 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,8-7,9 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,0-4,1 (m, 1H), 3,94 (d, 2H, J=10,8 Hz), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,9-3,1 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,0-2,2 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H).
572	N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 453 $[M+H]^+$ 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,44 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, J=0,8 Hz), 8,71 (s, 1H), 8,1-8,2 (m, 2H), 6,98 (t, 1H, J=55,5 Hz), 6,79 (d, 1H, J=0,8 Hz), 4,62 (t, 1H, J=1,0 Hz), 4,10 (s, 2H), 2,4-2,5 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,96-1,98 (m, 2H).
573	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidroO4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 433 $[M+H]^+$
574	N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-morfolinaO[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida

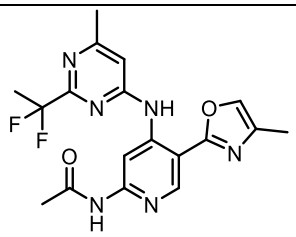
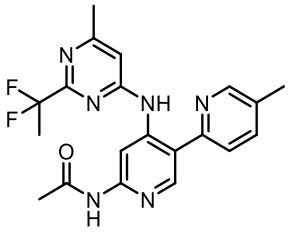
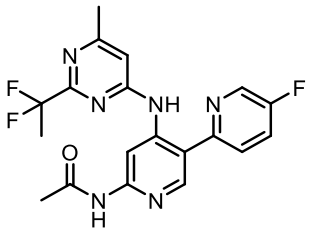
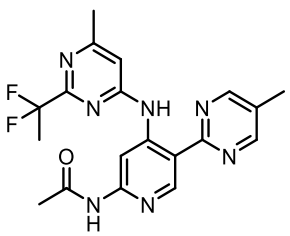
	 LCMS m/z = 488 $[M+H]^+$
575	N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metoxietil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$; 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,4-9,5 (m, 1H), 8,70 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,65 (s, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H), 6,76 (d, 1H, J=0,8 Hz), 4,62 (t, 1H, J=1,0 Hz), 4,50 (q, 1H, J=6,5 Hz), 4,10 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,4-2,5 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,96-1,98 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J=6,5 Hz).
576	N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(difluorometil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 453 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,4-9,5 (m, 1H), 8,89 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J=5,0 Hz), 6,8-7,1 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 4,62 (t, 1H, J=1,0 Hz), 4,10 (s, 2H), 2,4-2,5 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,96-1,98 (m, 2H).
577	N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-fluoroetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida 

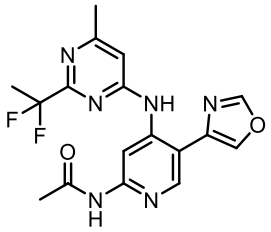
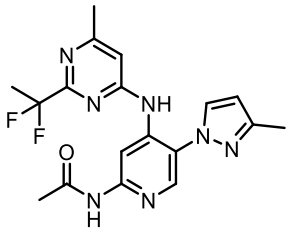
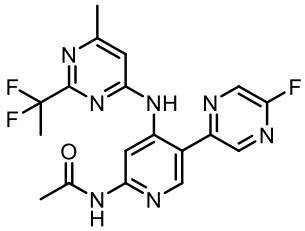
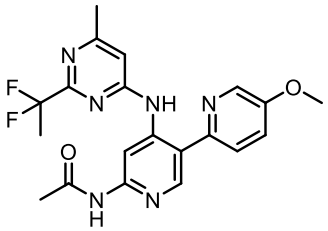
	LCMS m/z = 449 $[M+H]^+$ 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz) δ 9,42 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,66 (s, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,7-5,9 (m, 1H), 4,62 (t, 1H, J=1,0 Hz), 4,10 (s, 2H), 2,4-2,5 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,96-1,98 (m, 2H), 1,7-1,8 (m, 3H).
578	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiloxazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 389,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 6H)
579	N-(5-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 414,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 2,46 (td, J = 9,6, 2,7 Hz, 2H), 2,37 (dq, J = 6,7, 3,8, 3,3 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,95 (t, J = 19,0 Hz, 3H), 1,81 – 1,74 (m, 3H)
580	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-fluoroO[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 389,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,77 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,09 – 8,05 (m, 1H), 7,91 (td, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (t, J = 19,2 Hz, 3H)
581	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiloxazol-4-il)piridin-2-il)acetamida

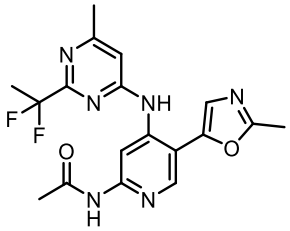
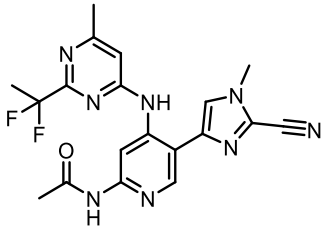
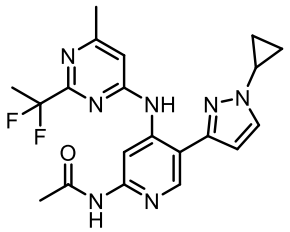
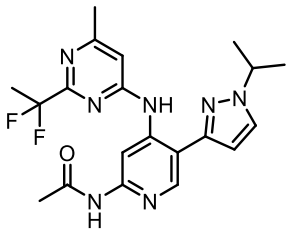
	 LCMS m/z = 375,2 $[M+H]^+$
582	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoroO[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 417,2 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,77 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 7,93 (tt, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,69 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 6H), 1,23 (td, J = 7,5, 1,7 Hz, 3H)
583	N-(5-ciano4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 424,1 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,18 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,70 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (t, J = 19,2 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
584	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiloxazol-4-il)piridin-2-il)acetamida 

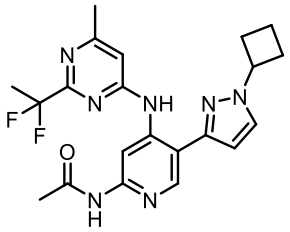
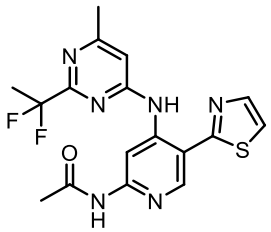
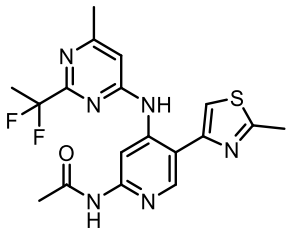
	LCMS m/z = 403,1 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,70 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 6H), 1,23 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 3H)
585	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446,1 [M+H]+ 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,33 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,88 – 8,86 (m, 2H), 8,14 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,48 – 4,46 (m, 2H), 3,68 – 3,65 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (t, J = 19,2 Hz, 3H)
586	N-(5-fluoroO4'-((6-metoxipirazin-2-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 355,0 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,14 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (td, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
587	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 475,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,69 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,24 (tt, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 0,85 – 0,81 (m, 2H), 0,78 – 0,75 (m, 2H)
588	N-(4'-((6-(difluorometoxi)pirazin-2-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

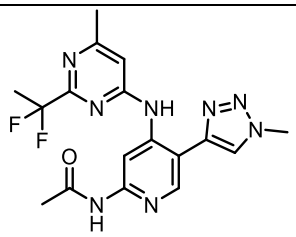
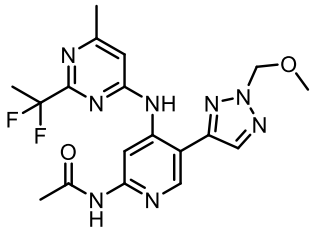
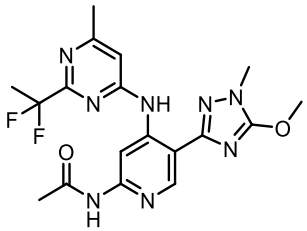
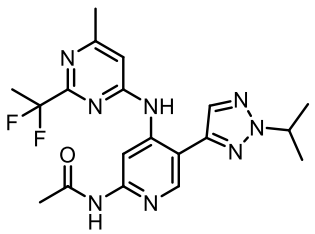
	 LCMS m/z = 417,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 13,29 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,30 – 7,86 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)
589	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 445,2 $[M+H]^+$
590	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 404,2$[M+H]^+$
591	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 385,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,75 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,79 – 8,77 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (td, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 1H), 7,09 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 6H)
592	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metiloxazol-2-il)piridin-2-il)acetamida

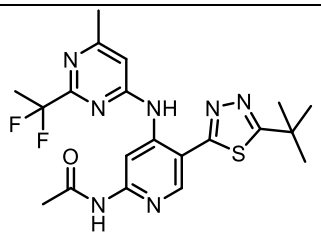
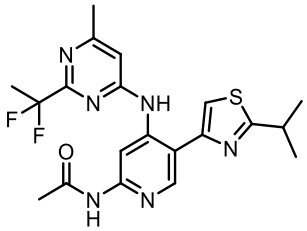
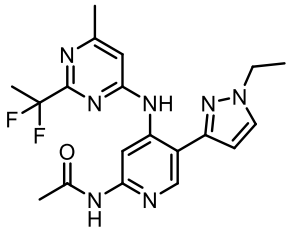
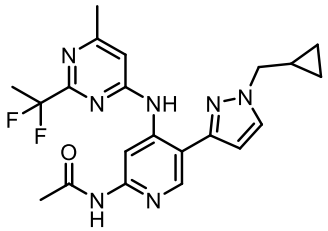
	 LCMS m/z = 389,1 [M+H]+
593	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 399,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 10,57 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66 – 8,62 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 6H)
594	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoroO[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 403,1 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 10,69 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,77 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,94 (td, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (t, J = 19,3 Hz, 3H)
595	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 400,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 – 2,07 (m, 6H)

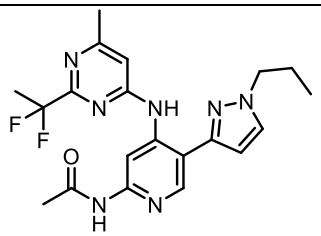
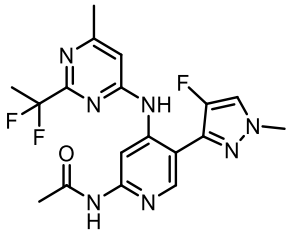
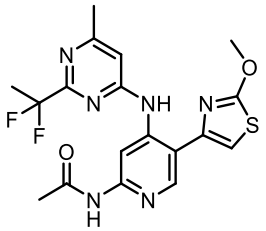
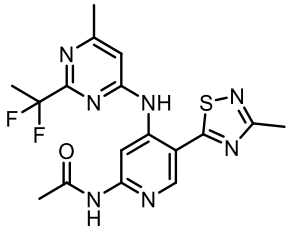
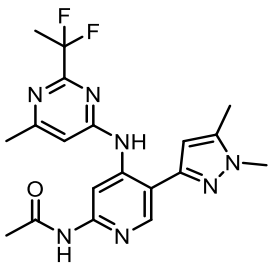
596	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(oxazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 375,0 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,68 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 6,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,43 – 2,41 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (t, J = 19,2 Hz, 3H)
597	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  388,3(M+H) 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 – 1,99 (m, 6H)
598	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 404,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (t, J = 19,1 Hz, 3H)
599	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 415,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 10,49 (s,

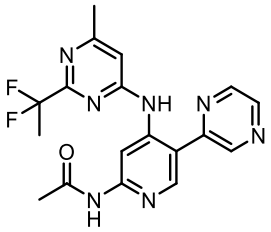
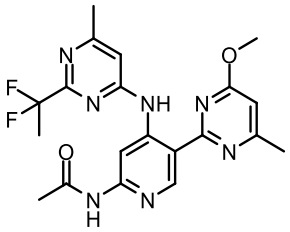
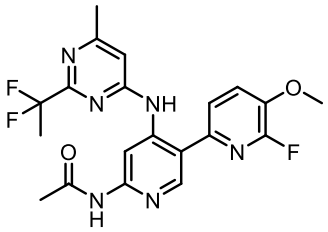
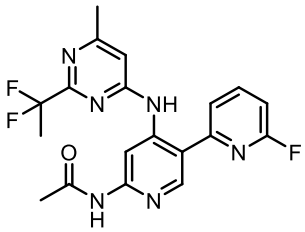
	1H), 9,22 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13 – 2,06 (m, 6H)
600	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiloxazol-5-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 389,1 [M+H]+, 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,67 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 2,41 – 2,37 (m, 6H), 2,10 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 3H)
601	N-(5-(2-cianoO1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 413 [M+H]+
602	N-(5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 414,2 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,16 – 2,05 (m, 6H), 1,24 - 1,17 (m, 3H), 1,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H)
603	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,1 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 10,45 (s,

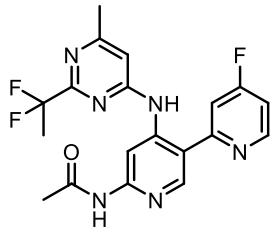
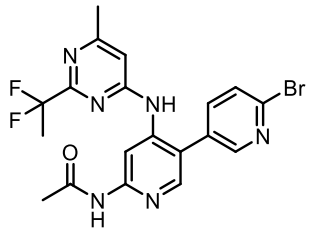
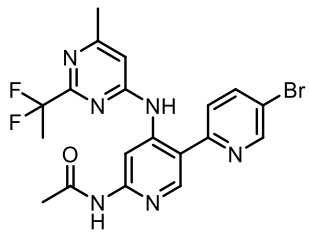
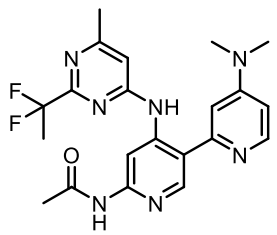
	1H), 9,22 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,70 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H)
604	N-(5-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 428,1 [M+H] 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,47 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,45 (qd, J = 9,4, 2,5 Hz, 2H), 2,37 (tt, J = 10,9, 4,1 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (t, J = 19,0 Hz, 3H), 1,78 (ddt, J = 12,8, 10,4, 5,5 Hz, 2H)
605	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 391 [M+H]+
606	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 405,2 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,44 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,13 – 2,05 (m, 6H)
607	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina-2-il)acetamida

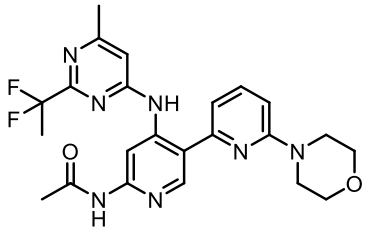
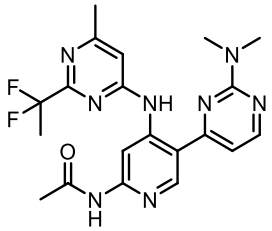
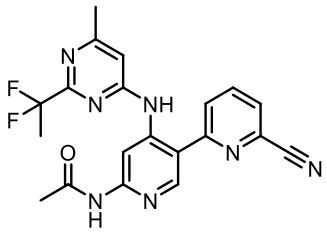
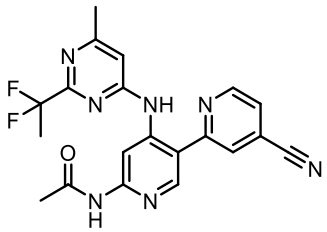
	 LCMS m/z = 389,1 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,93 (s, 1H), 10,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 6H)
608	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-4-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,59 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,39 -3,33 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 3H)
609	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxi-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3 -il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,17 – 2,08 (m, 6H)
610	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 417 [M+H]+
611	N-(5-(5-(terc-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

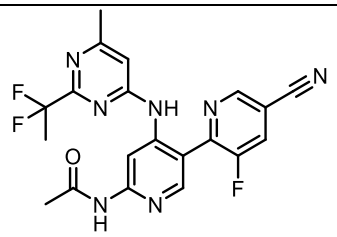
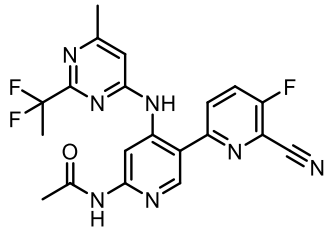
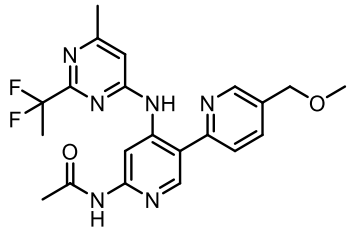
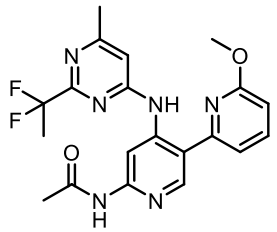
	 LCMS m/z = 448 [M+H]+
612	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-isopropiltiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 433 [M+H]+
613	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-etil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 402 [M+H]+; 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,33 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 6H), 1,49 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
614	N-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 428 [M+H]+
615	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida

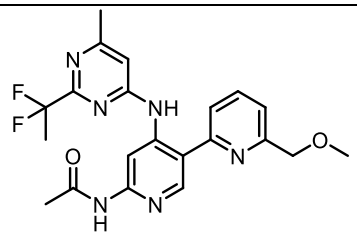
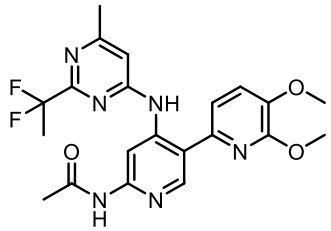
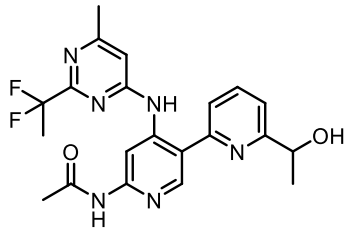
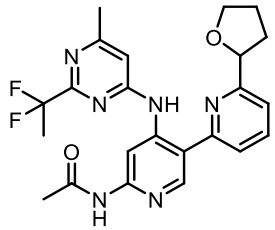
	 LCMS m/z = 416 [M+H]+
616	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-fluoroO1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 406 [M+H]+
617	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxitiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421 [M+H]+
618	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 406 [M+H]+
619	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-ilo)acetamida 

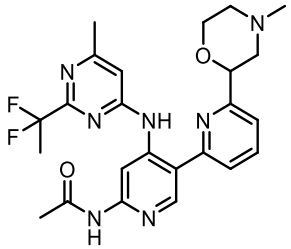
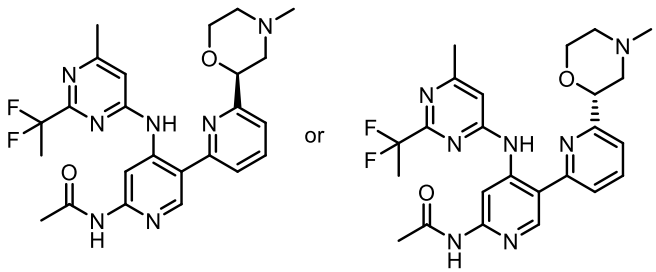
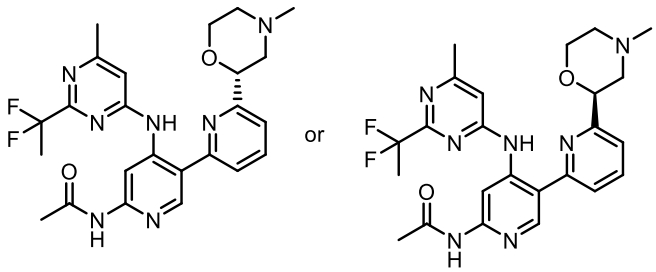
	LCMS m/z = 402,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 11,61 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,08-2,21 (m, 6H)
620	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 386,1 [M+H]+
621	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430,1 [M+H]+
622	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-fluoroO5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 433,1 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 10,6, 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (t, J = 19,1 Hz, 3H)
623	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-fluoroO[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 403,1 [M+H]+
624	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-fluoroO[2,3'-bipiridin]-6'-

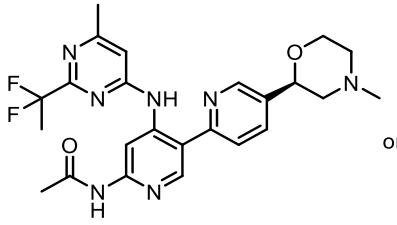
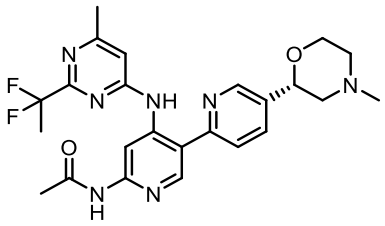
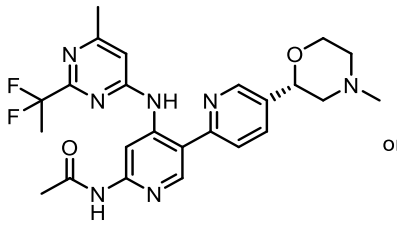
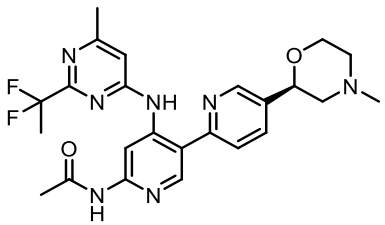
	il)acetamida  LCMS m/z = 403,2 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,4, 5,8, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 6H)
625	N-(6'-bromO4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[3,3'-bipiridin]-6-il)acetamida  LCMS m/z = 463,0 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6 , 400 MHz): δ (ppm) 10,58 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94 (t, J = 19,0 Hz, 3H)
626	N-(5-bromO4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 463,0 [M+H]+; 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 11,94 (s, 1H), 10,54 (br s, 1H), 9,04-9,27 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,19 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97-7,11 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,98-2,10 (m, 3H)
627	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(dimetilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida 

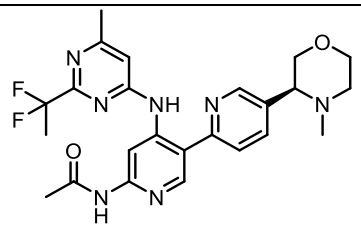
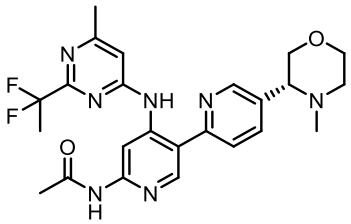
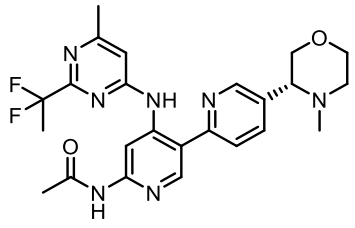
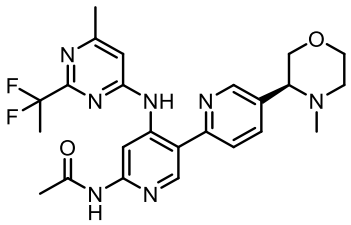
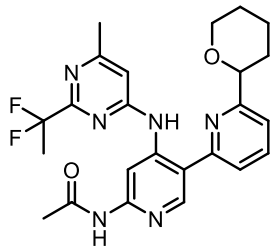
	LCMS m/z = 428,1 [M+H]+
628	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-morfolinaO[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 470,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6 , 600 MHz): δ (ppm) 11,68 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,77-3,81 (m, 4H), 3,56-3,59 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (t, J = 19,1 Hz, 3H)
629	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 429,2 [M+H]+
630	N-(6-ciano4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$.
631	N-(4-ciano4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 410,2 $[M+H]^+$
632	N-(5-ciano4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-3-fluoroO[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

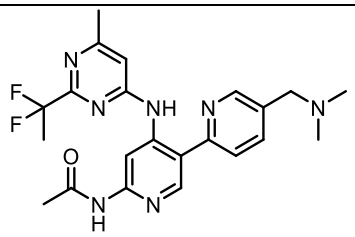
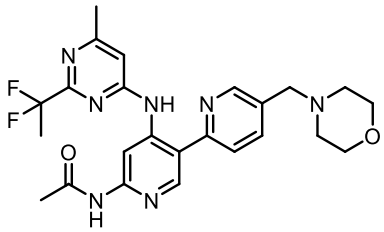
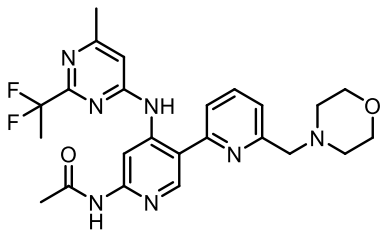
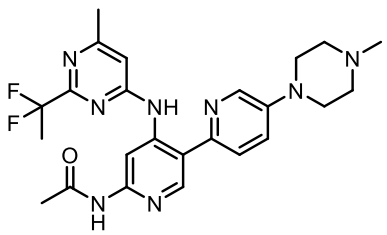
	 LCMS m/z = 428,1 [M+H]+
633	N-(6-ciano4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoroO[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 428,1 [M+H]+
634	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 429,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 6H)
635	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 415,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 8,84 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,75-7,92 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,76-6,91 (m,1H), 4,12 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,94-2,10 (m, 3H)
636	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

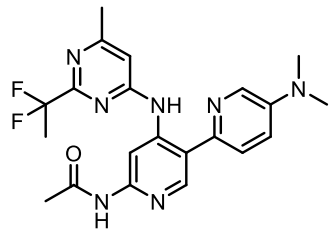
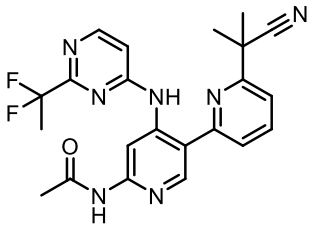
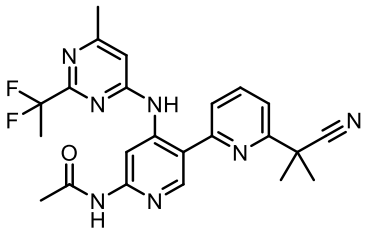
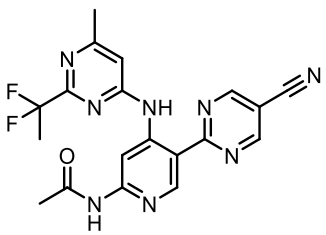
	 LCMS m/z = 429,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 13,20 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,95-8,13 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,04-2,22 (m, 6H)
637	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5,6-dimetoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 445,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 10,87 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (t, J = 19,0 Hz, 3H)
638	rac-(R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(1-hidroxietil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 429,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6 , 600 MHz): δ (ppm) 13,33 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,90-8,13 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,86-5,16 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,05-2,18 (m, 6H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H)
639	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(tetrahidrofuran-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 455,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,23 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,93-8,01 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (s,

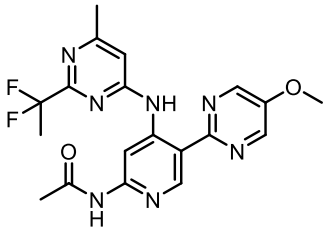
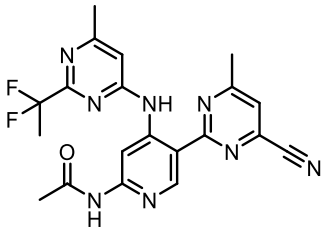
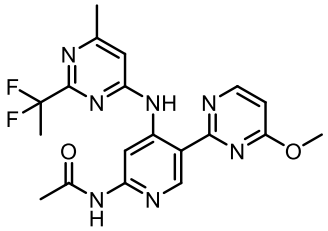
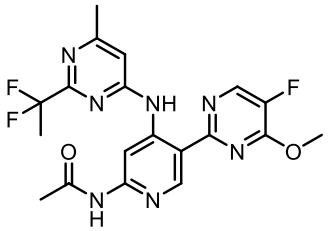
	1H), 5,13-5,23 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02-2,19 (m, 6H)
640	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,19 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,71-4,74 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 1H), 3,87 (td, J = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 3,11-3,16 (m, 1H), 2,85 (br d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35-2,37 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,93-2,08 (m, 3H)
641	(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida o (R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(4-metilmorfolina -2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d_4, 400 MHz): δ (ppm) 9,32 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,87-8,01 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,82 (dd, J =10,5, 2,5 Hz, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 3,96 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 3,18 (dt, J = 11,6, 1,9 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 11,8, 1,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,06-2,27 (m, 7H)
642	(R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida o (S)-N-(4'-((2-(1, 1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida 

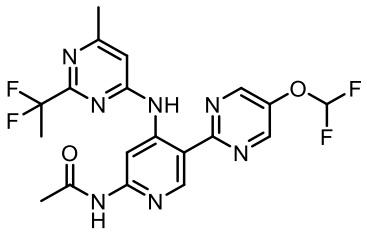
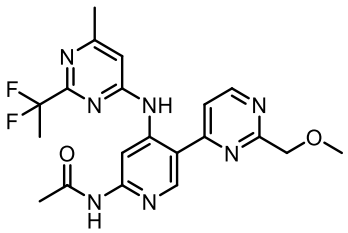
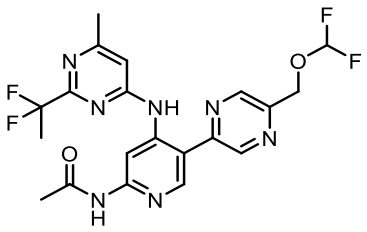
	LCMS m/z = 484,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,32 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,85-8,05 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,82 (dd, J =10,3, 2,3 Hz, 1H), 4,15-4,26 (m, 1H), 3,96 (td, J = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 3,18 (dt, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 11,5, 1,5 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,06-2,26 (m, 7H)
643	(R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida o (S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolina -2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  or  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,26 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,71 (br d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,87 (br t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 2,82-2,97 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,44 (br s, 4H), 2,04-2,24 (m,7H)
644	(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida o (R)-N-(4'-((2-(1, 1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  or  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,27 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,68 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,85 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 3,03 (dt, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (td, J = 11,8, 3,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04-2,17 (m, 4H)
645	(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-3-il)-[2,3' -bipiridin]-6'-il)acetamida o (R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolina-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

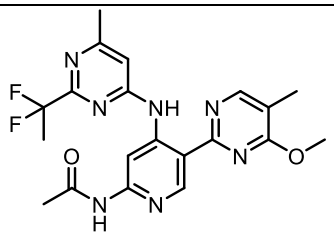
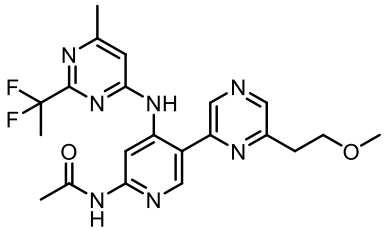
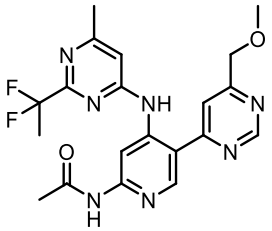
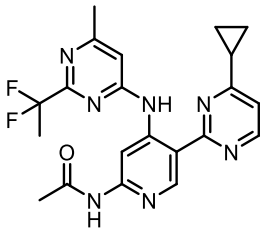
	 or  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+; 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,27 (s, 1H), 8,76 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,75-3,88 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06-2,19 (m, 6H)
646	(R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida o (S)-N-(4'-((2-(1, 1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilmorfolin-3-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  or  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+; 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,27 (s, 1H), 8,76 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,74-3,88 (m, 2H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,26-3,30 (m, 1H), 2,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,44-2,53 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06-2,19 (m, 6H)
647	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(tetrahidroO2H-piran-2-il)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 469,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,87-8,00 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,67 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,25-4,34 (m, 1H), 3,82 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (t, J = 18,8 Hz, 5H), 1,68-1,95 (m, 4H)
648	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-((dimetilamino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

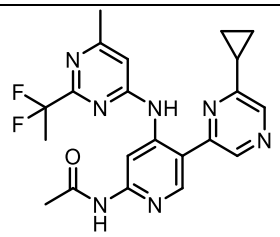
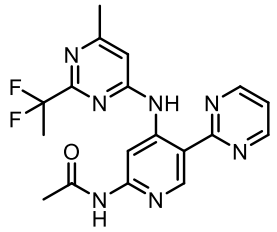
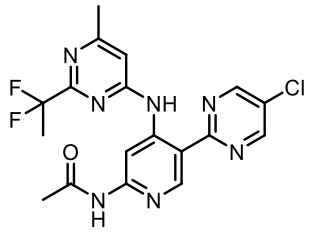
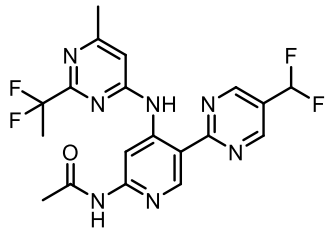
	 LCMS m/z = 442,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 12,27-12,97 (m, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,56-2,72 (m, 6H), 2,54-2,55 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,03-2,19 (m, 6H)
649	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 12,89 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,55-3,66 (m, 6H), 2,39-2,46 (m, 7H), 2,04-2,18 (m, 6H)
650	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-6-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6 , 600 MHz): δ (ppm) 13,34 (s, 1H), 10,54 (br s, 1H), 9,26 (br s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (br s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,61 (br t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,50-2,52 (m, 4H), 2,44 (br s, 3H), 2,04-2,19 (m, 6H)
651	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida 

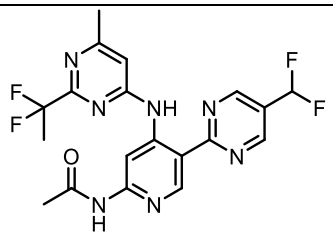
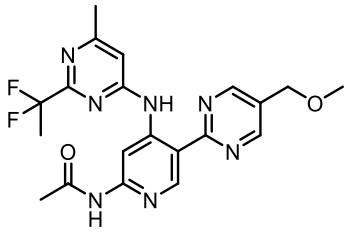
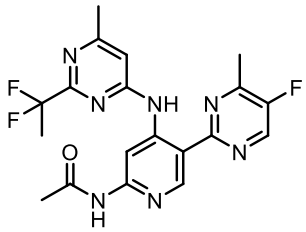
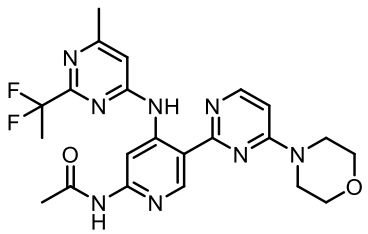
	LCMS m/z = 483,4 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 13,08 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,1, 3,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,31 (d, J = 4,8 Hz, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 6H)
652	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 428,1 [M+H]+
653	N-(6-(2-cianopropan-2-il)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 428 [M+H]+
654	N-(6-(2-cianopropan-2-il)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 452 [M+H]+
655	N-(5-(5-cianopirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 411,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 6H).

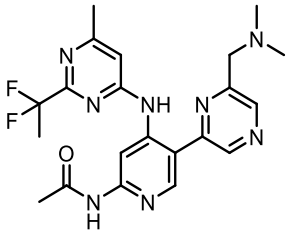
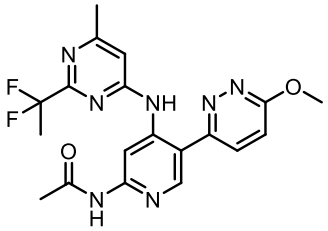
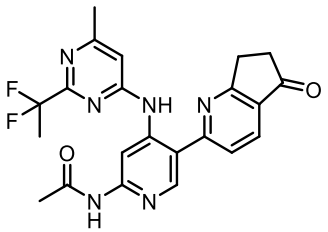
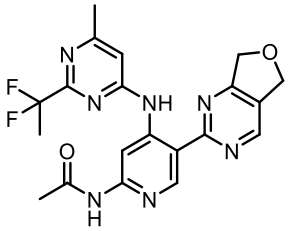
656	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,17 – 2,10 (m, 6H)
657	N-(5-(4-ciano6-metilpirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 425,1 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,48 – 2,46 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (td, J = 19,1, 10,7 Hz, 3H)
658	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxipirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,1 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 13,06 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,17 – 2,08 (m, 6H)
659	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoroO4-metoxipirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 434,1[(M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 10,61 (s,

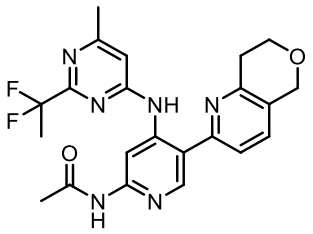
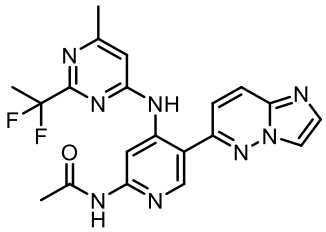
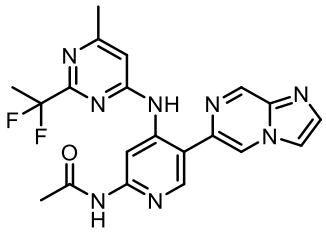
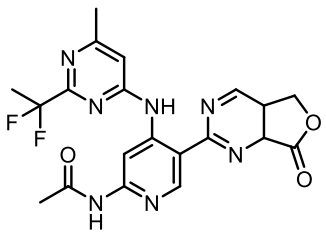
	1H), 9,31 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 6H)
660	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 452,0 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,49 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,60 – 7,21 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,17 – 2,09 (m, 6H).
661	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430,3 [M+HH]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 13,46 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,78 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 6H)
662	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((difluorometoxi)metil)pirazin-2-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 466,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,29 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (d, J = 75,1 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (t, J = 19,2 Hz, 3H).
663	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxi-5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida

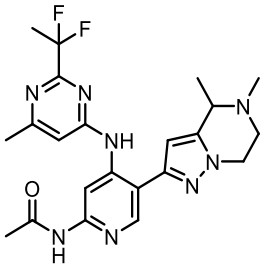
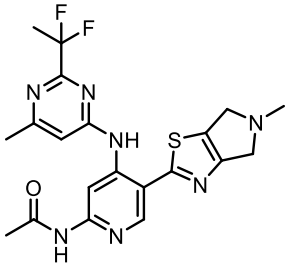
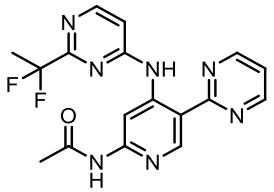
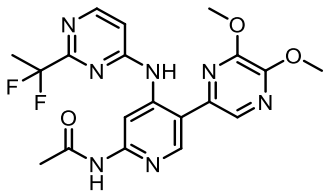
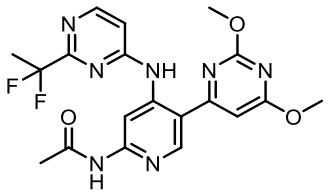
	 LCMS m/z = 430,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 13,04 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,56 (q, J = 0,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,47 – 2,45 (m, 3H), 2,18 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,16 – 2,09 (m, 6H)
664	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 444,2 [M+H]+
665	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(metoximetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,23 (s, 1H), 9,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (t, J = 18,8 Hz, 3H)
666	N-(5-(4-ciclopropilpirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 426,3 [M+H]+; 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,38 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,19-2,27 (m, 4H), 2,06-2,18 (m, 3H), 1,20-1,34 (m, 4H)
667	N-(5-(6-ciclopropilpirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

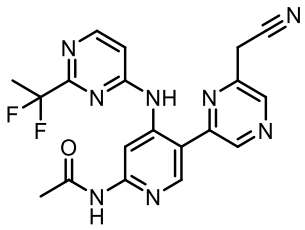
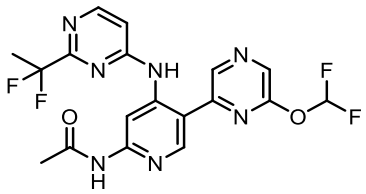
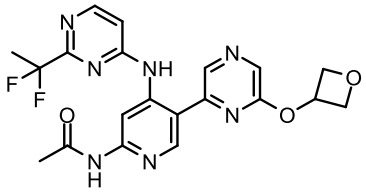
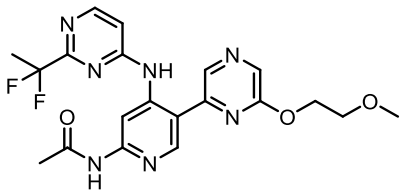
	 LCMS m/z = 426 [M+H]+
668	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 386,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,94 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,52 (s, 3H),2,22 (s, 3H), 2,14 (t, J = 19,0 Hz, 3H)
669	N-(5-(5-cloropirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 420,2 [M+H]+ 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 9,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,98 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (t, J = 18,8 Hz, 3H)
670	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 12,67 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,21-9,26 (m, 2H), 7,11-7,52 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,07-2,22 (m, 6H)
671	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida

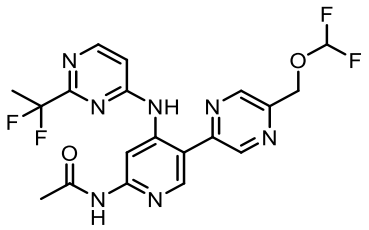
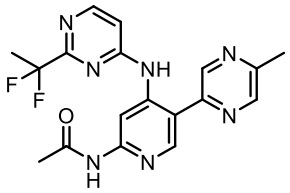
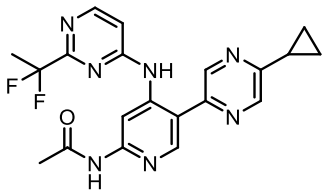
	 LCMS m/z = 400,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 13,09 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,37 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,08-2,21 (m, 6H)
672	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,95 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09-2,22 (m, 3H)
673	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoroO4-metilpirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 418,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOH-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,38 (s, 2H), 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,70 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (t, J = 19,0 Hz, 3H)
674	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-morfolinopirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 471,2 [MH]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,28-9,37 (m, 2H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,77 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,77-3,89 (m, 8H), 2,53 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,07-2,20 (m, 3H)

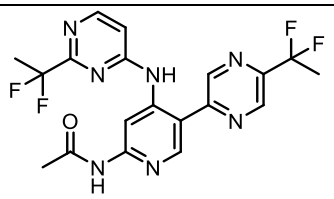
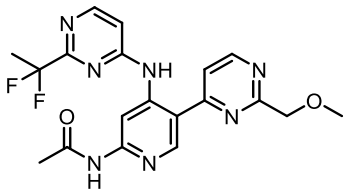
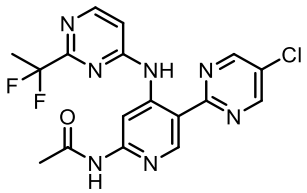
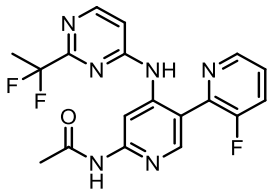
675	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-((dimetilamino)metil)pirazin-2-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 443,2 [M+H]+ 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 12,65 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (t, J = 18,8 Hz, 3H).
676	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,1 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,10 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (t, J = 19,2 Hz, 3H)
677	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-oxO6,7-dihidroO5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 439 [M+H]+
678	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 428,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 10,65 (s,

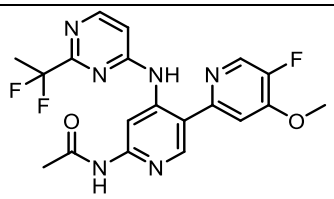
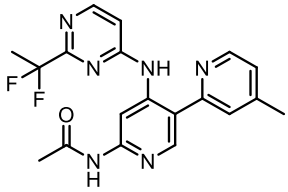
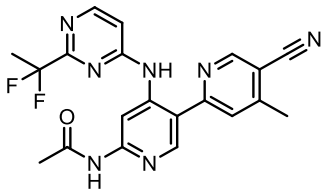
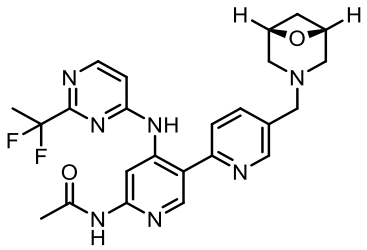
	1H), 9,36 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,20 – 5,17 (m, 2H), 5,08 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,17 – 2,09 (m, 6H)
679	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7,8-dihidroO5H-pirano[4,3-b]piridin-2-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 441,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,90 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,07 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 6H).
680	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 425 [M+H]+
681	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 425 [M+H]+
682	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7-oxO4a,5,7,7a-tetrahidrofuro[3,4-d]pirimidina -2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 441 [M+H]+
683	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4,5-dimetil-4,5,6,7-

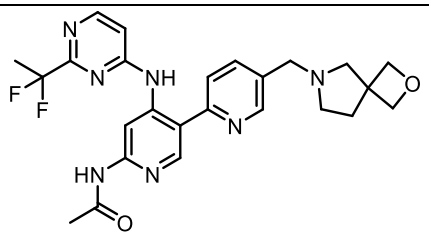
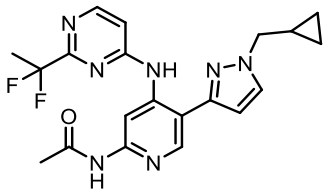
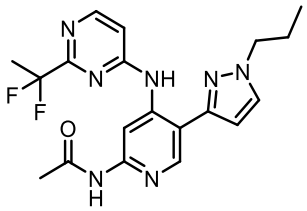
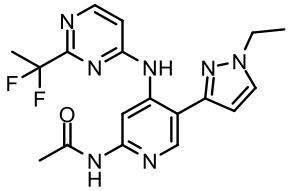
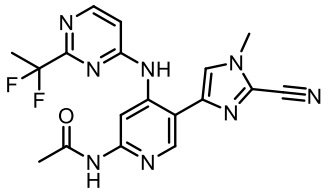
	tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 457,4 [M+H]+
684	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-5,6-dihidroO4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446 [M+H]+
685	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 372,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 12,96 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,33-9,45 (m, 1H), 9,02 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,08-2,20 (m, 6H)
686	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dimetoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432 [M+H]+
687	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida 

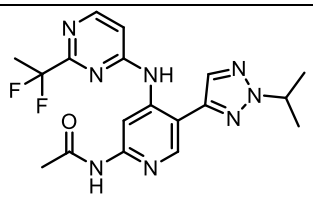
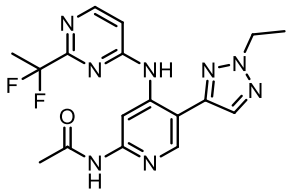
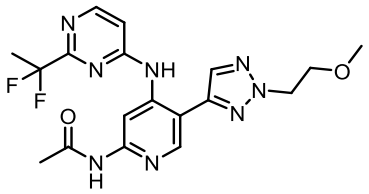
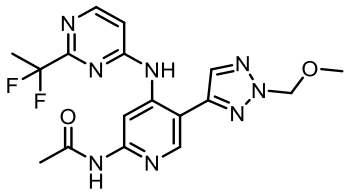
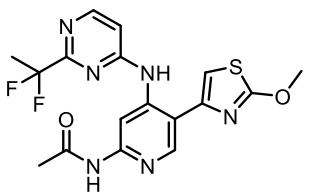
	LCMS m/z = 432 [M+H]+
688	N-(5-(6-(cianometil)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 411,1 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (t, J = 19,1 Hz, 3H).
689	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438,2 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,50 – 8,48 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 – 6,99 (m, 1H), 6,97 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,93 (t, J = 19,1 Hz, 3H)
690	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(oxetan-3-iloxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 444,2 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,64 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,02 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 4,78 – 4,74 (m, 2H), 4,59 (ddd, J = 7,5, 5,0, 1,0 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,96 (t, J = 19,0 Hz, 3H).
691	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446,3 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,66 (s, 1H), 10,28 (s,

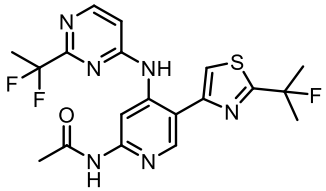
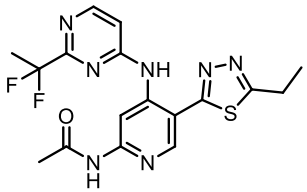
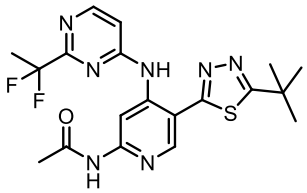
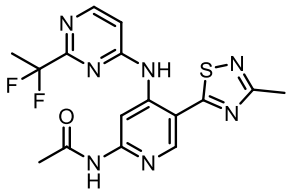
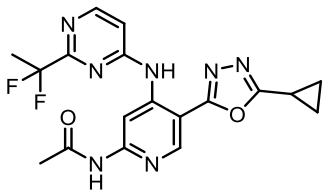
	1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,44 – 4,42 (m, 2H), 3,69 – 3,66 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (t, J = 19,1 Hz, 3H).
692	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-((difluorometoxi)metil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 452,2 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,19 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 75,1 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (t, J = 19,1 Hz, 3H).
693	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 386,1 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 12,80 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (t, J = 18,8 Hz, 3H)
694	N-(5-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 412,1 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,69 – 8,66 (m, 2H), 8,52 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,27 (ddt, J = 12,9, 8,3, 4,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 1,08 (dt, J = 8,1, 3,2 Hz, 2H), 1,00 – 0,97 (m, 2H).
695	N-(5-(5-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

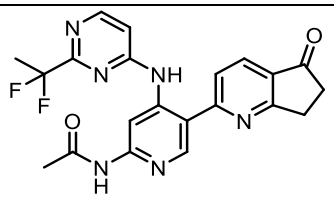
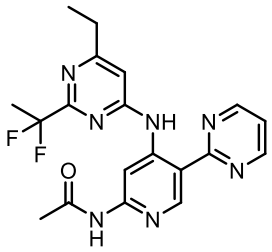
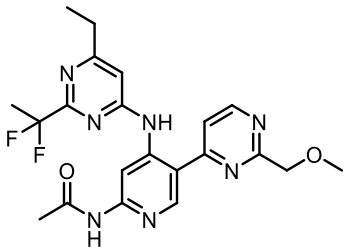
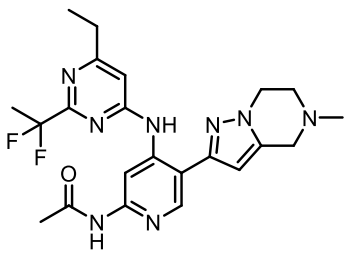
	 LCMS m/z = 436,1 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,06 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,04 – 8,99 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,02 (dt, J = 40,9, 19,1 Hz, 6H)
696	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,2 [M+H]+
697	N-(5-(5-cloropirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 406,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 12,31 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,07-2,18 (m, 6H)
698	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-3-fluoroO[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 389,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 10,64 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,50-8,56 (m, 1H), 8,39-8,48 (m, 1H), 7,83 (ddd, J = 10,6, 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 2,49-2,53 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 3H)
699	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-fluoroO4-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

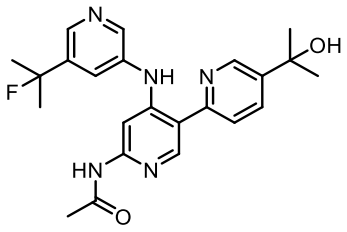
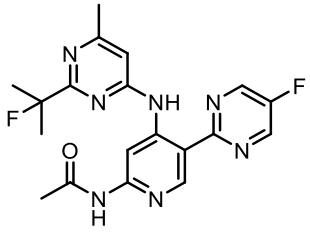
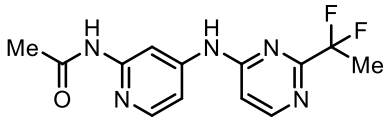
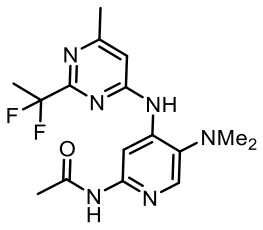
	 LCMS m/z = 419,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 12,22 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,05-2,12 (m, 3H)
700	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-4-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 385,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,30 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (t, J = 19,0 Hz, 3H)
701	N-(5-ciano4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-4-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 410,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 12,00 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (t, J = 19,3 Hz, 3H)
702	N-(5-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin- 4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 482 [M+H]+
703	N-(5-((2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan-6-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

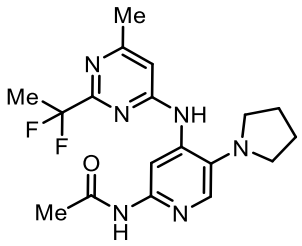
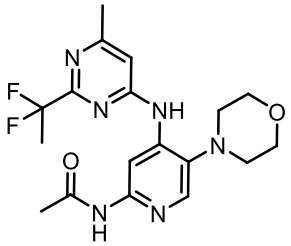
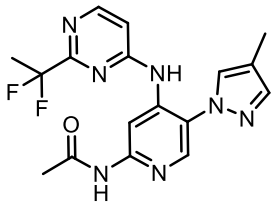
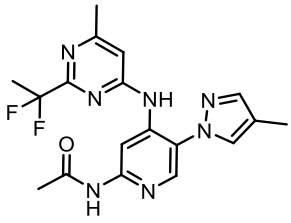
	 LCMS m/z = 496 [M+H]+
704	N-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piriddin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 414 [M+H]+
705	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 402 [M+H]+
706	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-etil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 388 [M+H]+
707	N-(5-(2-ciano1-metil-1H-imidazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 399 [M+H]+
708	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida

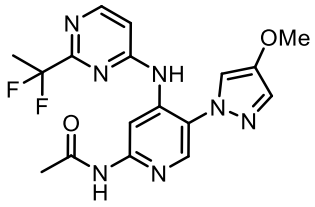
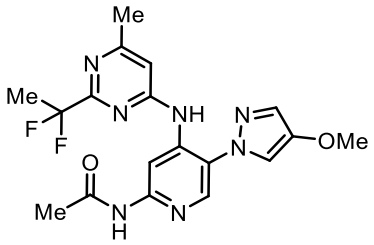
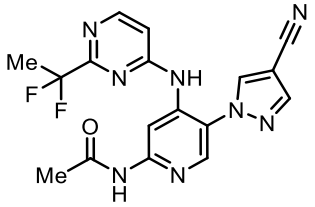
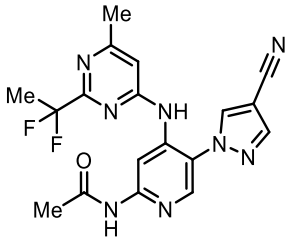
	 LCMS m/z = 403 [M+H]+
709	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 389,1 [M+H]+ 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,54 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 1,50 (t, J = 7,3 Hz, 2H).
710	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 419 [M+H]+.
711	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 405 [M+H]+
712	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxitiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 407 [M+H]+
713	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-fluoropropan-2-il)tiazol-4-

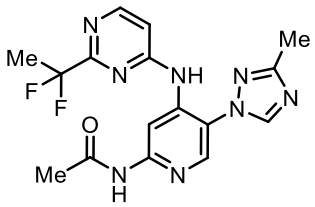
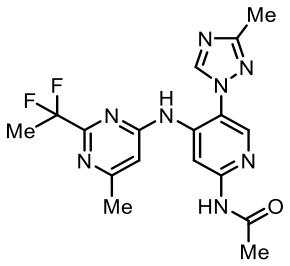
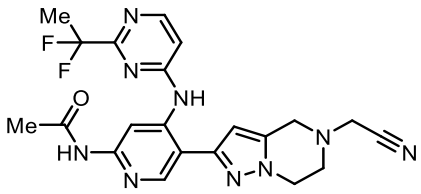
	il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 437 [M+H]+
714	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 406 [M+H]+
715	N-(5-(5-(terc-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 434 [M+H]+
716	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 392 [M+H]+
717	N-(5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 402 [M+H]+
718	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-oxO6,7-dihidroO5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida

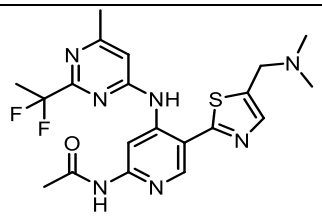
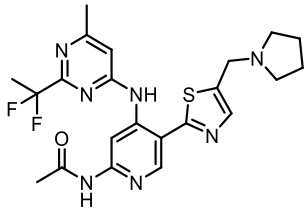
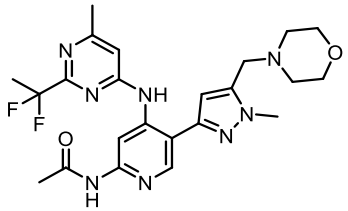
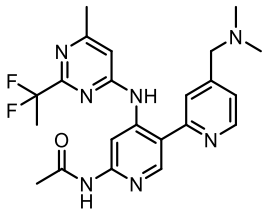
	 LCMS m/z = 425 [M+H]+
719	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 400,2 [M+H]+ 1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz): δ (ppm) 9,37 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 8,92 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,79 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (t, J = 18,8 Hz, 3H), 1,31-1,36 (m, 3H)
720	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(metoximetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 444,2 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, DCM) δ 14,37 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 10,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,87 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 2H), 2,33 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 2,17 (td, J = 19,0, 2,5 Hz, 3H), 1,39 – 1,35 (m, 3H)
721	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 457,4 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,23 (br s, 1 H), 10,49 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,91 (br s, 1 H), 4,35 - 4,74 (m, 4 H), 2,95 (br s, 2 H), 2,73 (q, J=7,6 Hz, 2H), 2,12 (t, J=20 Hz, 3 H), 2,11 (s, 3 H),

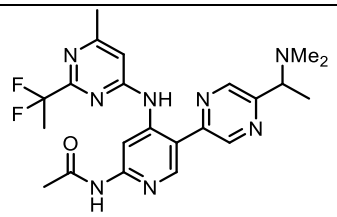
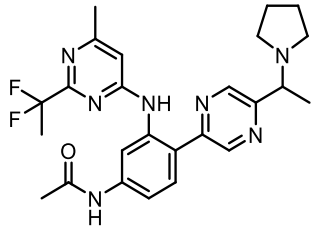
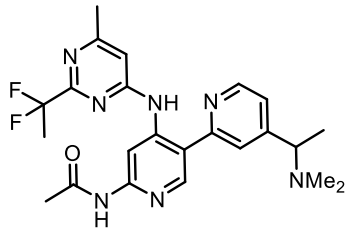
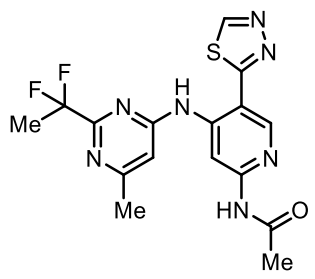
	1,26 (t, J=7,6 Hz, 3 H).
722	N-(4'-((5-(2-fluoropropan-2-il)piridin-3-il)amino)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 424 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, CD2Cl2) δ 12,11 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).
723	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 400,2 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 12,21 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (s, 3H)
724	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 294,1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,38 (br s, 2H), 8,51 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 2,01-2,11 (m, 6H).
725	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 351,1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,26 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,14-2,03

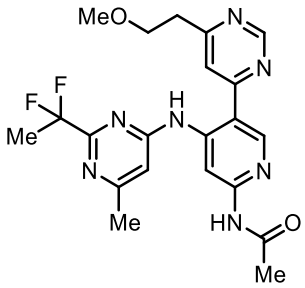
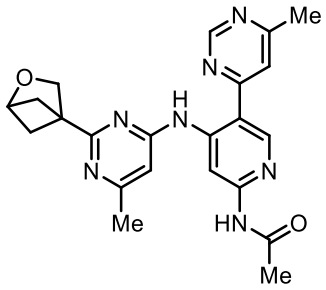
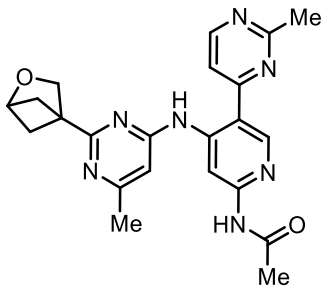
	(m, 6H).
726	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 377,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,12-3,08 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,23-2,11 (m, 6H), 2,03-2,00 (m, 4H).
727	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-morfolinopiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 393,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,91-3,89 (m, 4H), 2,96-2,93 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 6H).
728	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 374,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,61 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,07 (d, J=5,6 Hz, 1H), 2,12-2,09 (m, 6H), 2,02 (t, J=19,2 Hz, 3H).
729	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 388 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,57 (s, 1H), 10,09

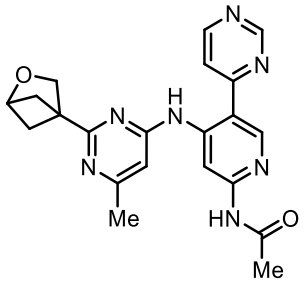
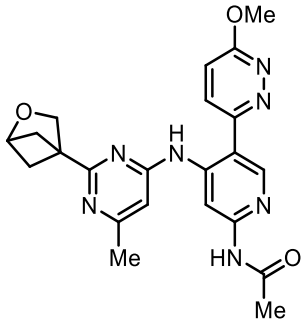
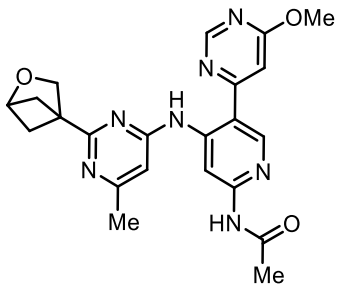
	(s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (t, J=18,8 Hz, 3H).
730	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 390,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,17 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,02 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (t, J=19,2 Hz, 3H).
731	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 404,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,17 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (t, J = 18,8 Hz, 3H).
732	N-(5-(4-cianoO1H-pirazol-1-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 385,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,42 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,91 (d, J=5,5 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (t, J=19,0 Hz, 3H).
733	N-(5-(4-cianoO1H-pirazol-1-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida 

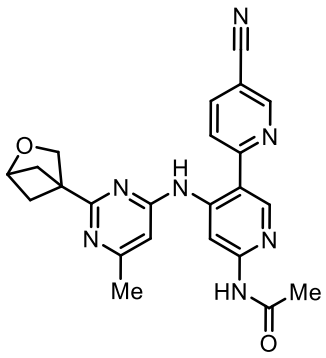
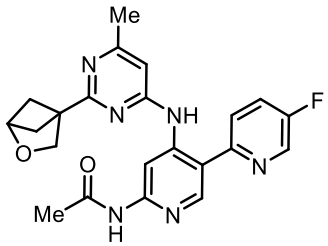
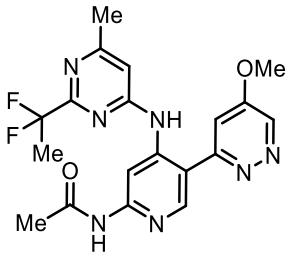
	LCMS m/z = 399,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,70 (s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,98 (t, J=19,2 Hz, 3H).
734	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 375,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,68 (s, 1H), 9,64 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,06 (d, J=5,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (t, J=18,8 Hz, 3H)
735	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 389,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,66 (s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (t, J=19,2 Hz, 3H).
736	N-(5-(5-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin- 4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 454,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,54 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,92 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,37 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,17 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,25-2,14 (m, 6H).
737	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)piridin-2-ilo)acetamida

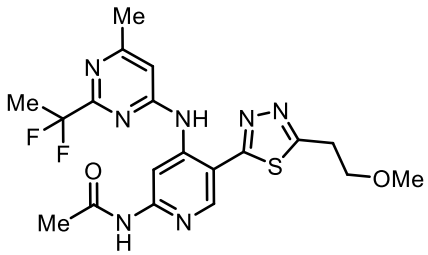
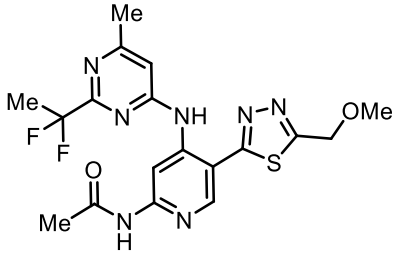
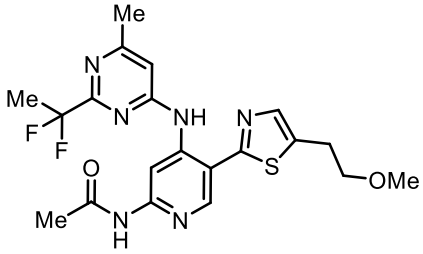
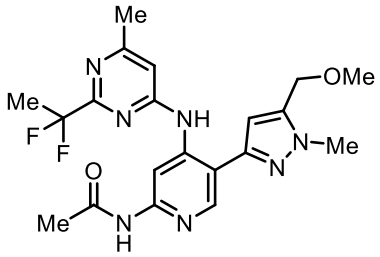
	 LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,31 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,80 (br s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,25-2,16 (m, 6H).
738	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 474,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,36 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 6H), 1,84 (s, 4H).
739	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-5-(morfolinometil)-1H-pirazol-3-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 487,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,40 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,72 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,49 (s, 4H), 2,23-2,14 (m, 6H).
740	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-((dimetilamino)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 442,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,71 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,64-8,61 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,33 (d, J=4,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,24-2,13 (m, 6H).
741	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(1-(dimetilamino)etil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

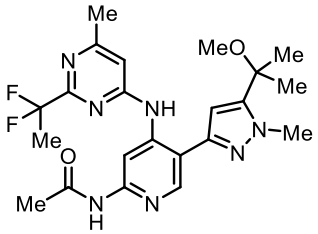
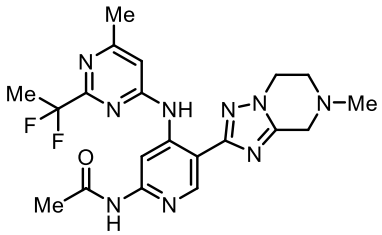
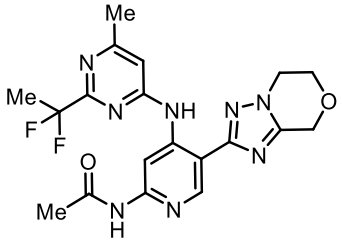
	 LCMS m/z = 457,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,94 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (t, *J*= 18,8 Hz, 3H), 1,51 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H).
742	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(1-(pirrolidin-1-il)etil)pirazin-2-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 483,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,94 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,57 (q, J= 6,5 Hz, 1H), 2,65-2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,22 (t, J= 18,5 Hz, 3H), 1,84-1,82 (m, 4H), 1,51 (d, J=6,5 Hz, 3H).
743	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(1-(dimetilamino)etil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 456,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,70 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,40-3,43 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,14 - 2,01 (m, 12H), 1,30 (d, J = 5,2 Hz, 3H).
744	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida 

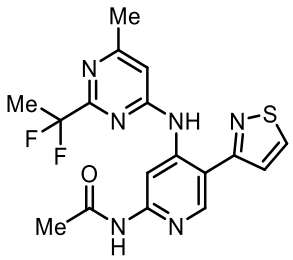
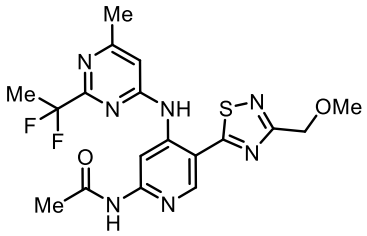
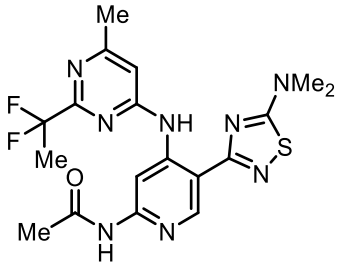
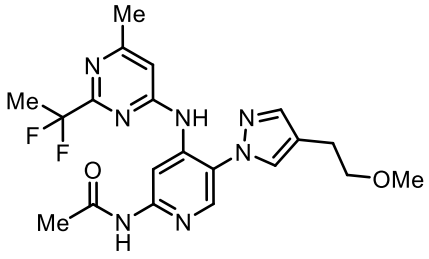
	LCMS m/z = 392,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,18 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,39 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (t, J=18,8, Hz, 3H).
745	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(2-metoxietil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 444,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,59 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,84 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,10 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (t, J=19,0 Hz, 3H).
746	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 418,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,20-9,18 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,52-2,51 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06-2,05 (m, 2H).
747	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 418,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,94 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,47 (d, J=4,8 Hz, 2H), 2,26

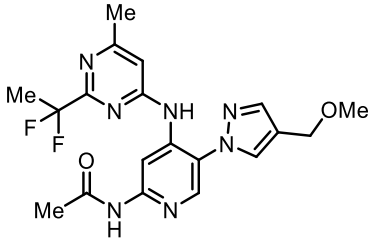
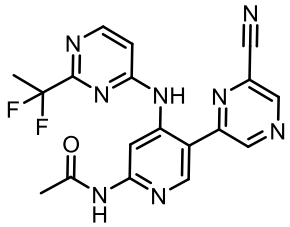
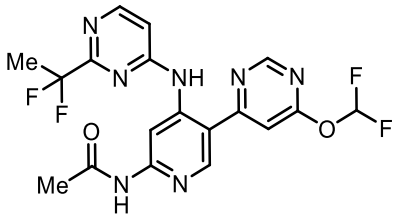
	(s, 3H), 2,03-2,05 (m, 2H).
748	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 404,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,51 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,82-8,79 (m, 2H), 8,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,46-2,42 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,99-1,97 (m, 2H).
749	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 434,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,16 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 2,48-2,45 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,05-2,03 (m, 2H).
750	N-(4-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 434,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,35 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-2,01 (m, 2H).
751	N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-cianoO[2,3'-

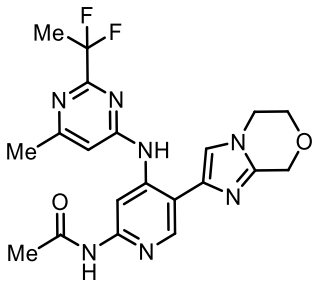
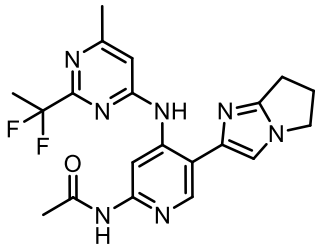
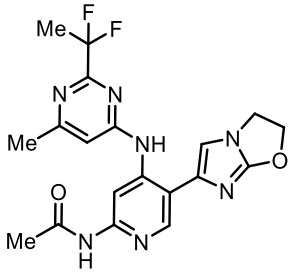
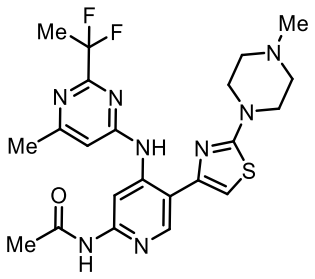
	bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 428,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,05 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,48-2,45 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 2,04-2,03 (m, 2H).
752	N-(4'-((2-(2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoroO[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 421,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,84 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,45-2,43 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H).
753	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,33 (s, 1H), 8,92 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (t, J=18,8 Hz, 3H).
754	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)piridin-2-il)acetamida

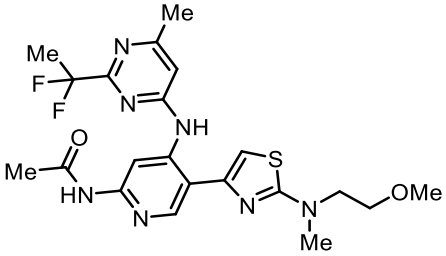
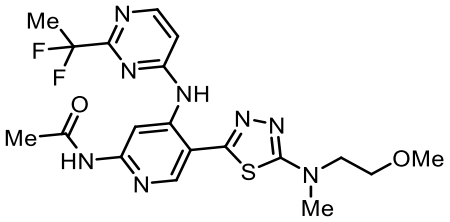
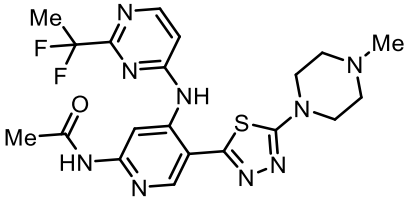
	 LCMS m/z = 450,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,38 (br s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 6H).
755	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 435,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,87 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 6H).
756	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-metoxietil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 449,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,49 (br s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,67 (d, J=4,8 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,16 (t, J=4,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 6H).
757	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,44 (s, 1H), 10,43

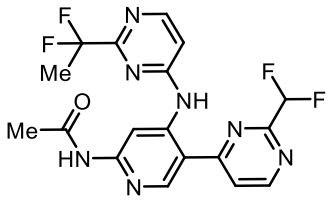
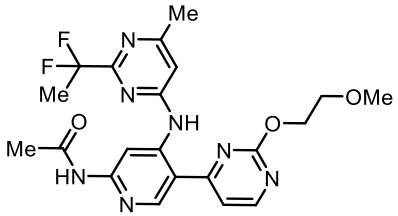
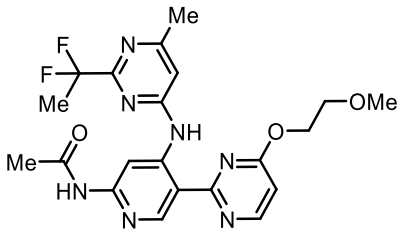
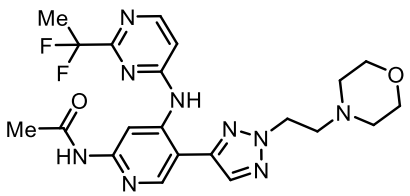
	(s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 6H).
758	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,29 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (t, J=18,8 Hz, 3H), 1,64 (s, 6H).
759	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroO[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 444,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,33 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,31-4,24 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,18-2,08 (m, 6H).
760	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dihidroO8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 431,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,01 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,36 (t, J=4,5 Hz, 2H), 4,23 (t, J=4,5 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 6H).
761	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(isotiazol-3-il)piridin-2-il)acetamida

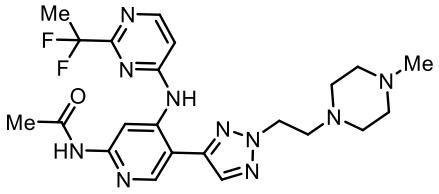
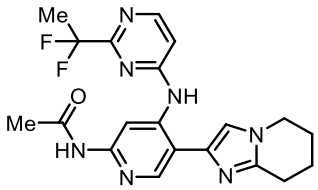
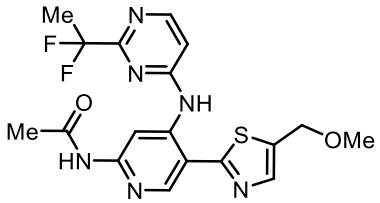
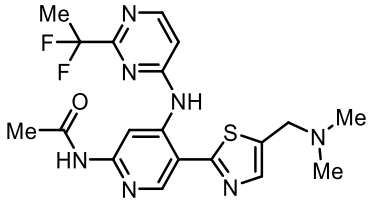
	 LCMS m/z = 391,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,86 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,23 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 6H).
762	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(3-(metoximetil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,90 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 6H).
763	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 435,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,40 (s, 1H), 10,51 (br s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,27 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (t, J=18,8 Hz, 3H).
764	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 432,0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,61 (s, 1H), 10,17

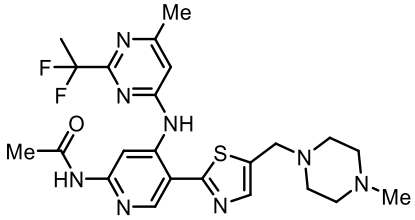
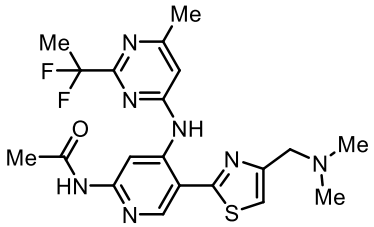
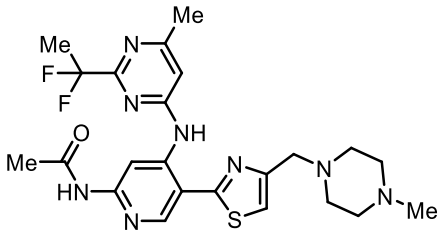
	(s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (t, J = 19,2 Hz, 3H).
765	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 418,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,16 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (t, J=18,8 Hz, 3H).
766	N-(5-(6-cianopirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 397,0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,75 (s, 1H), 10,30 (br s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,89 (t, J = 18,8 Hz, 3H).
767	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometoxi)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438,0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,33 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,73 (t, J=71,6 Hz, 1H),7,62 (s, 1H), 7,15 (d, J=6,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (t, J=18,8 Hz, 3H).
768	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5,6-dihidroO8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

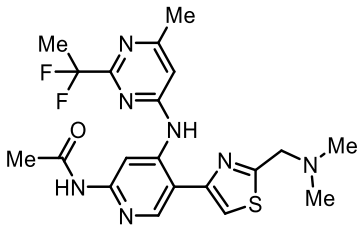
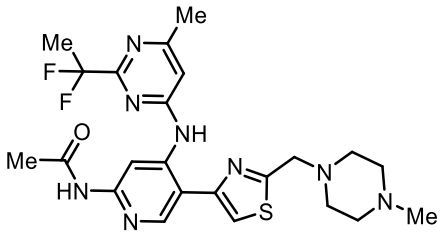
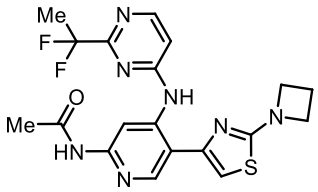
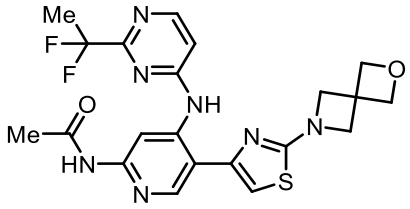
	 LCMS m/z = 430,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,90 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,13 (s, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 6H).
769	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6,7-dihidroO5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 414,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,68 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,19 (t, J=18,8 Hz, 3H).
770	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-6-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 9,42 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,11 (t, J=7,6 Hz, 2H), 4,29 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 6H).
771	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida 

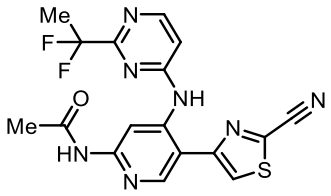
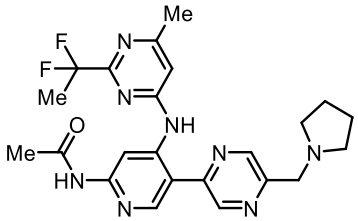
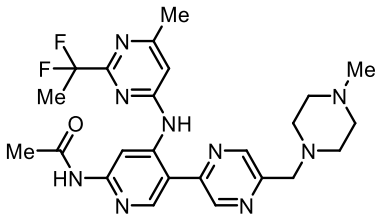
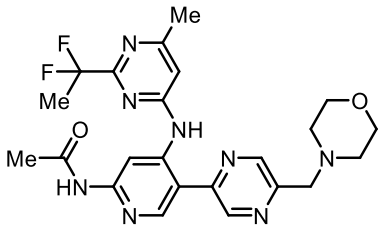
	LCMS m/z = 489,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,66 (t, J=5,2 Hz, 4H), 2,60 (t, J=5,2 Hz, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (t, J=18,4 Hz, 3H).
772	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)tiazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 478,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,83 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,73 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,23-2,06 (m, 6H).
773	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-((2-metoxietil)(metil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 465,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,49 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 6H).
774	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 476,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,28 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,62 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,15 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,13-2,04 (m, 9H).
775	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida

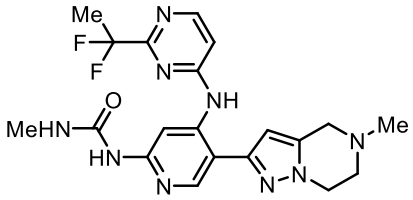
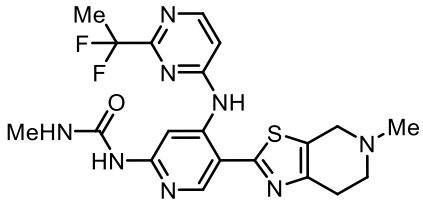
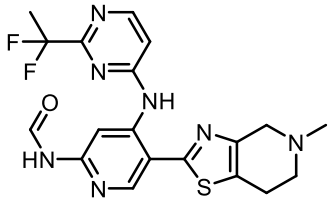
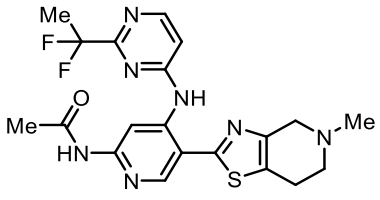
	 LCMS m/z = 422,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13,10 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,96 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,64 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,79 (t, J=54,5 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (t, J=19,0 Hz, 3H).
776	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,51 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (t, J = 19,2 Hz, 3H).
777	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 460,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13,00 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,25-2,13 (m, 6H).
778	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-morfolinoetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 474,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,58 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,16 (d, J =

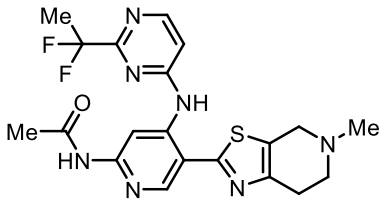
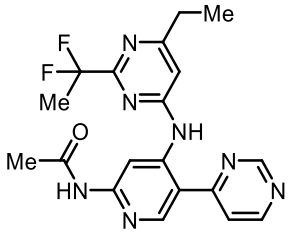
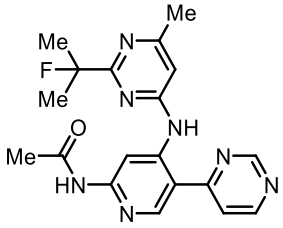
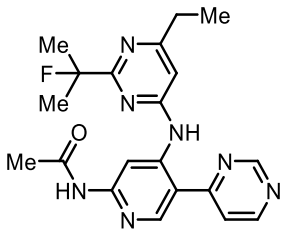
	5,5 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,12-2,01 (m, 6H).
779	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2H-1,2 ,3-triazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 487,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,19 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,13 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,72 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,05 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,43-2,73 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (t, J=18,8 Hz, 3H)
780	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 414,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13,05-12,52 (m, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,08-2,18 (m, 6H), 1,88-1,98 (m, 4H).
781	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 421,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,48 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (J = 6,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,12 (J = 6,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (J = 18,8 Hz, 3H).
782	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)piridin-2-il)acetamida 

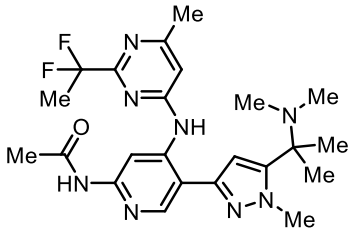
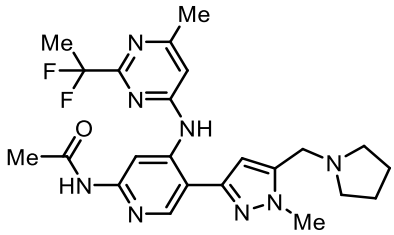
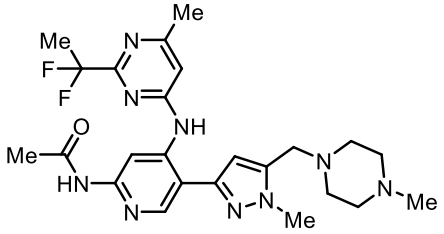
	LCMS m/z = 434,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,47 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,93 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,25-2,16 (m, 6H).
783	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 503,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,34 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,68-2,55 (m, 11H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 6H).
784	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 448,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,50 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,17-2,07 (m, 6H).
785	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-2-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 503,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,52 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,30 (s, 4H), 2,39-2,29 (m, 4H), 2,20-2,06 (m, 12H).
786	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-((dimetilamino)metil)tiazol-4-il)piridin-2-ilo)acetamida

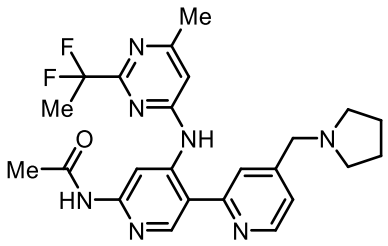
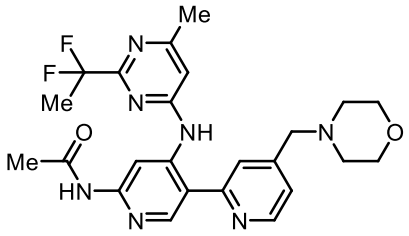
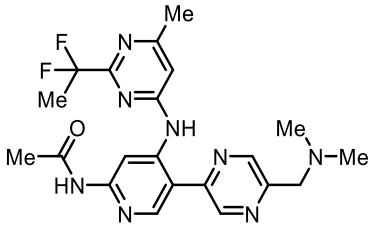
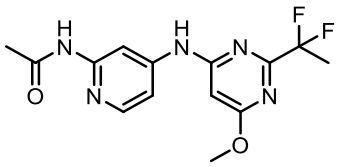
	 LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,43 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 2,24-2,16 (m, 6H).
787	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiazol-4-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 503,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,39 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,74 (br s, 4H), 2,67-2,49 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 6H).
788	N-(5-(2-(azetidin-1-il)tiazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 431,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,93 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,65-8,52 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,17 (t, J=7,5 Hz, 4H), 2,14-2,05 (m, 8H).
789	N-(5-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)tiazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ilo)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 474,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,88 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 4H), 4,37 (s, 4H), 2,17-2,07 (m, 6H).
790	N-(5-(2-cianotiazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-

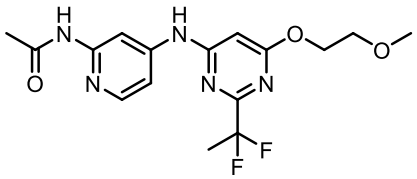
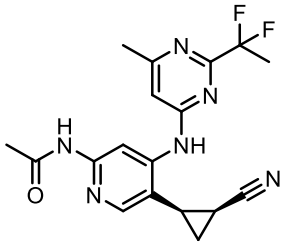
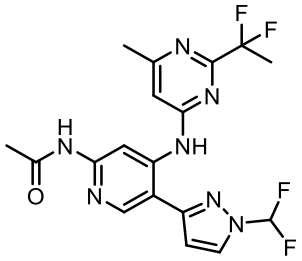
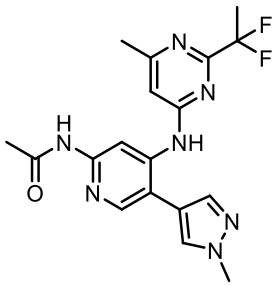
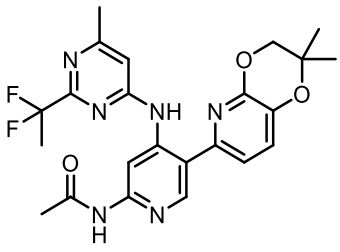
	il)acetamida  LCMS m/z = 402,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,72 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,95 (d, J=6,0 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (t, J=18,8 Hz, 3H).
791	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 469,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,87 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (t, J=18,8 Hz, 3H), 1,96-1,87 (m, 4H).
792	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirazin-2-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 498,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,64-2,46 (m, 11H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (t, J=19,0 Hz, 3H).
793	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(morfolinometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 485,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,81 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,78-3,76 (m, 6H), 2,60-2,58 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (t, J=19,5 Hz, 3H).

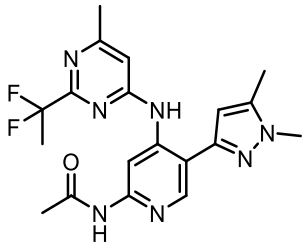
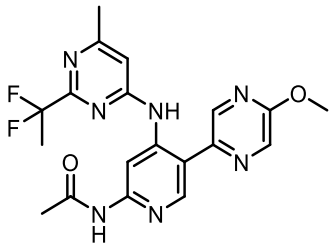
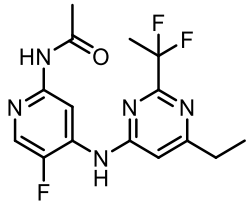
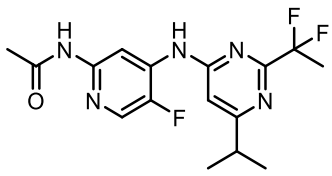
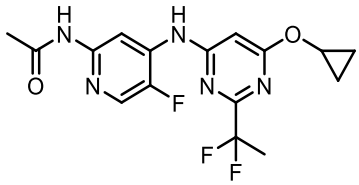
794	1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-il)piridin-2-il)-3-metilurea  LCMS m/z = 444,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,76 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,29 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,99-2,95 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,07 (t, J=18,4 Hz, 3H).
795	1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridin-2-il)-3-metilurea  LCMS m/z = 461,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,07 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,56-8,62 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,72-2,77 (m, 5H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (br t, J = 19,2 Hz, 3H).
796	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)piridin-2-il)formamida  LCMS m/z = 461,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:
797	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,60 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,54-8,56 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 6,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,16-2,25 (m, 6H).
798	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-

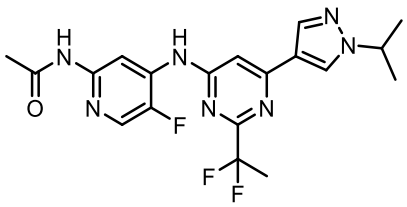
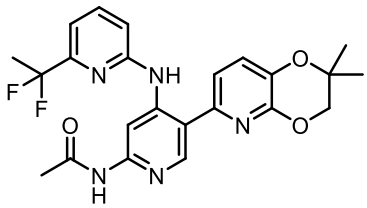
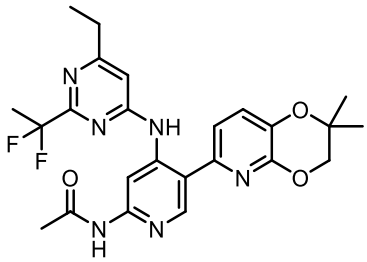
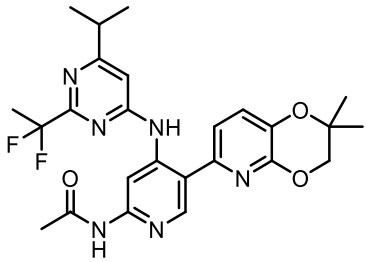
	c]piridin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 446,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,31 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 6H).
799	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 400,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,51 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,84 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J=4,8 Hz, 1H),6,81 (s, 1H), 2,83 (q, J=7,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (t, J=19,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J=7,6 Hz, 3H).
800	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 382,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 9,47 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,82-8,85 (m, 2H), 8,07-8,09 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).
801	N-(4-((6-etil-2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 396,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,19 (s, 1H), 10,63

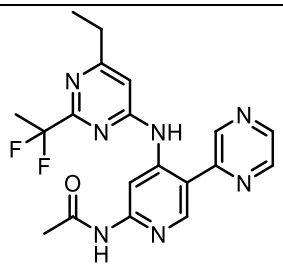
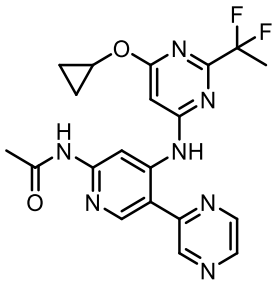
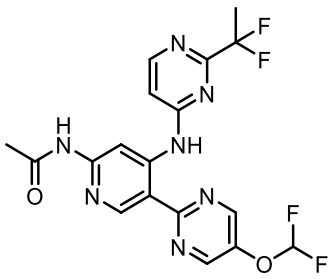
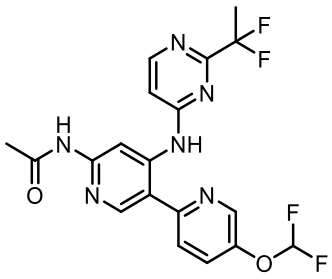
	(s, 1H), 9,31-9,35 (m, 2H), 8,88 (d, J=4,4 Hz, 2H), 8,17 (d, J=5,6 Hz 1H), 6,96 (s, 1H), 2,70 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,6 Hz, 3H).
802	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-(dimetilamino)propan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 473,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,63 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, 12H), 1,40 (s, 6H).
803	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3 -il)piridin-2-il)acetamida  ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,62-2,61 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (t, J=18,8 Hz, 3H), 1,85-1,84 (m, 4H).
804	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 500,4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,39 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,74-2,35 (m, 11H), 2,31 (s, 3H), 2,25-2,15(m, 6H).
805	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

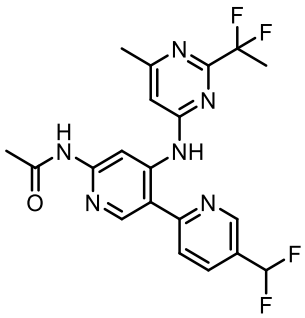
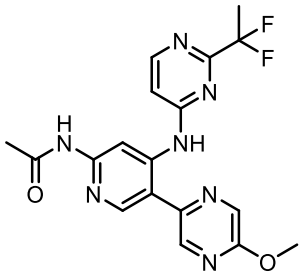
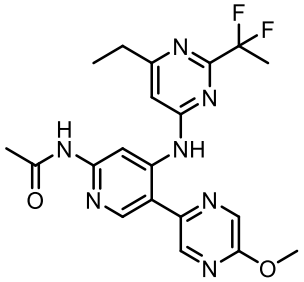
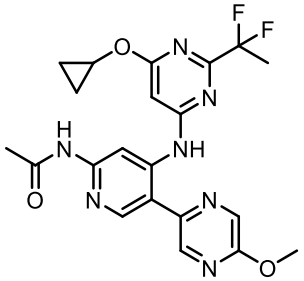
	 LCMS m/z = 468,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,72 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,41 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 7H), 1,72 (s, 4H).
806	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-4-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,68 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,62 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,53-2,49 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (t, J=19,0 Hz, 3H).
807	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)pirazin-2-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 443,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,95 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,04 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (t, J= 18,8 Hz, 3H).
808	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 324,0 [M+H]+
809	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

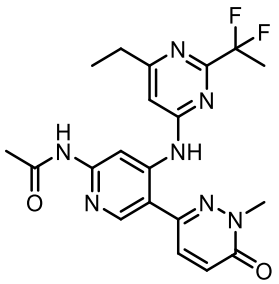
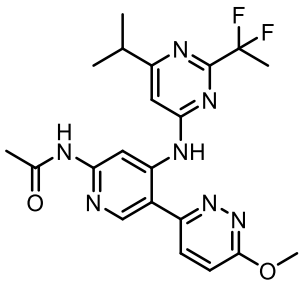
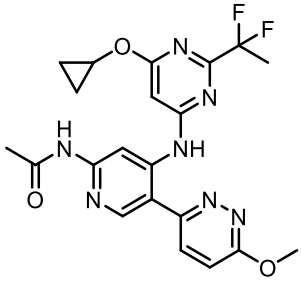
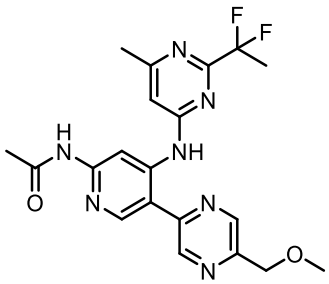
	 LCMS m/z = 368,0 [M+H]+
810	rel-N-(5-((1R,2S)-2-cianociclopropil)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 373 [M+H]+
811	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 424,1 [M+H]+
812	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 388,1 [M+H]+
813	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida 

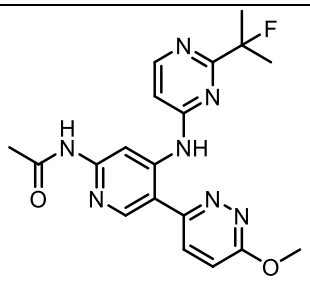
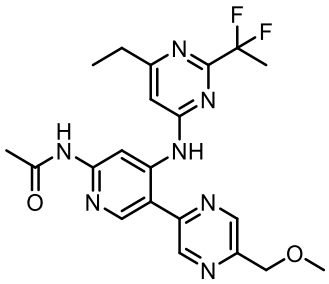
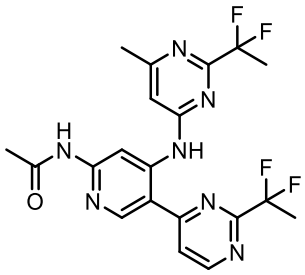
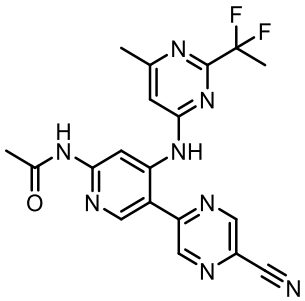
	LCMS m/z = 471,2 [M+H]+
814	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 406,1 [M+H]+
815	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,2 [M+H]+
816	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 340,1 [M+H]+
817	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 354,1 [M+H]+
818	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 368,1 [M+H]+
819	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-5-

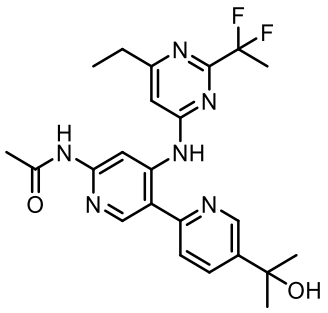
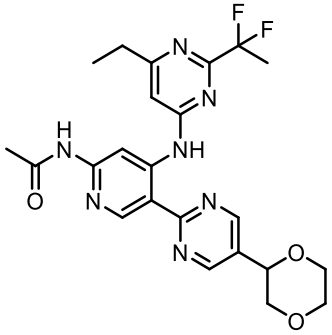
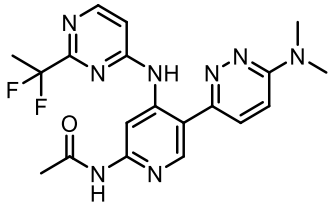
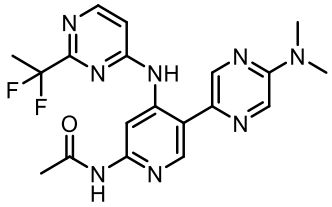
	fluoropiridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 420,2 [M+H]+
820	N-(4-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3 -b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 456,2 [M+H]+
821	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 485,2 [M+H]+
822	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 499,2 [M+H]+
823	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

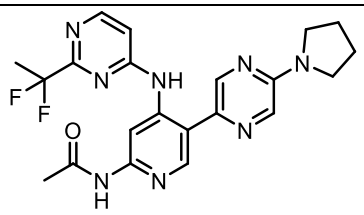
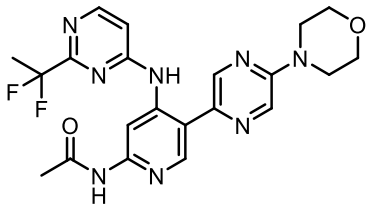
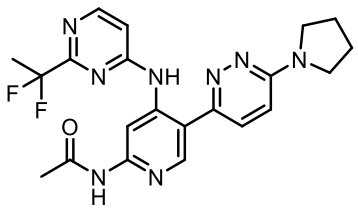
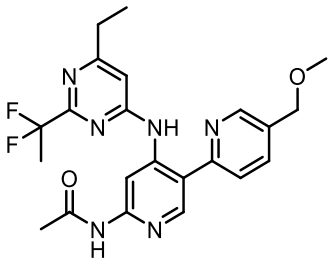
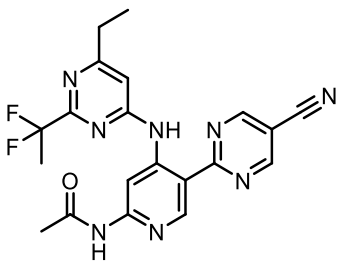
	 LCMS m/z = 400,2 [M+H]+
824	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 428,2 [M+H]+
825	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438,1 [M+H]+
826	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 437,1 [M+H]+
827	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

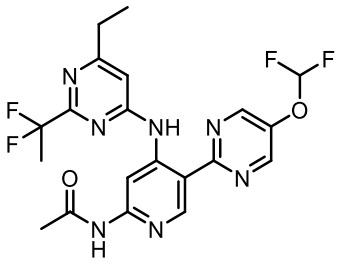
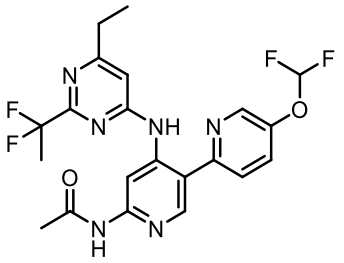
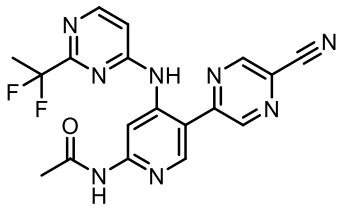
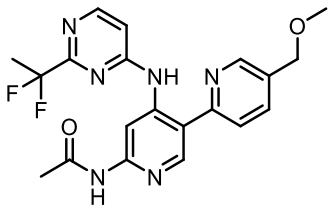
	 LCMS m/z = 435,1 [M+H]+
828	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 402,1 [M+H]+
829	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430,2 [M+H]+
830	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 458,2 [M+H]+
831	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridina-2-il)acetamida

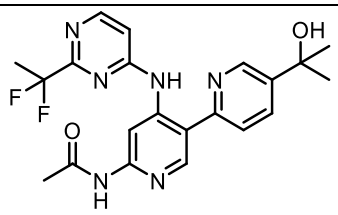
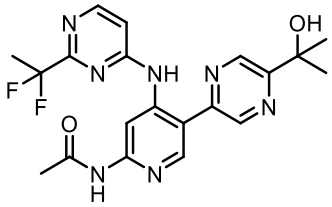
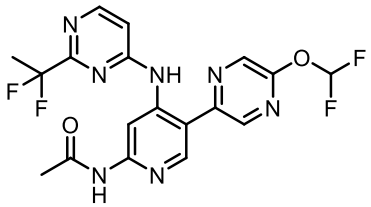
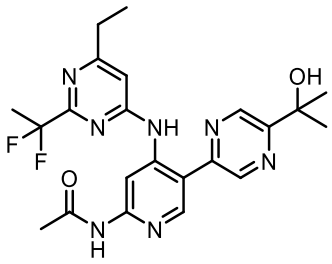
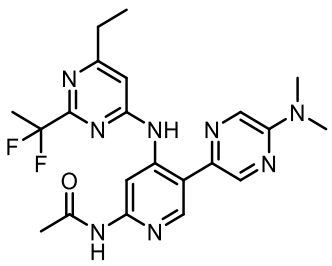
	 LCMS m/z = 430,2 [M+H]+
832	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-isopropilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 444,2 [M+H]+
833	N-(4-((6-ciclopropoxi-2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 458,2 [M+H]+
834	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 430,2 [M+H]+
835	N-(4-((2-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida

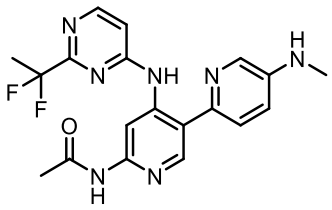
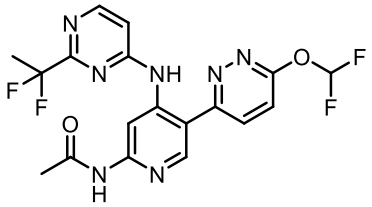
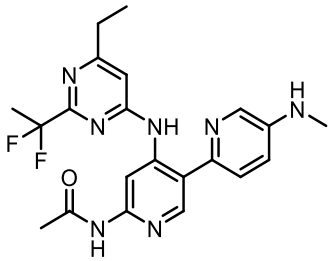
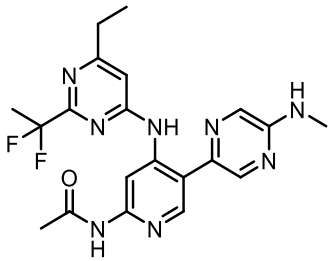
	 LCMS m/z = 398,2 [M+H]+
836	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metoximetil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 444,2 [M+H]+
837	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 450,2 [M+H]+
838	N-(5-(5-cianopirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 411,1 [M+H]+
839	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida

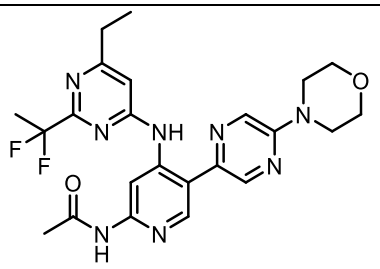
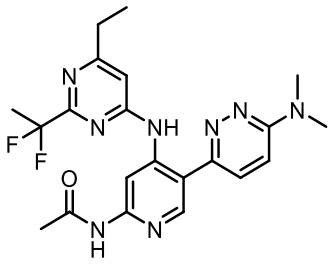
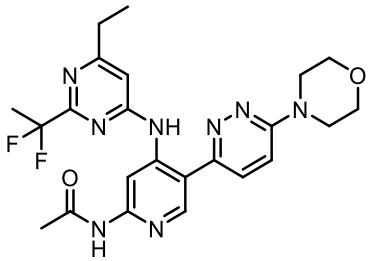
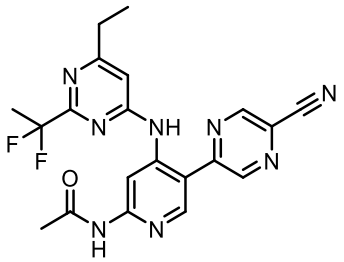
	 LCMS m/z = 457,2 [M+H]+
840	N-(5-(5-(1,4-dioxan-2-il)pirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino) piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 486,2 [M+H]+
841	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 415,2 [M+H]+
842	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 415,2 [M+H]+
843	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

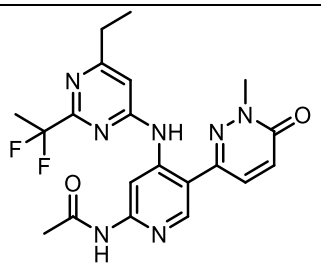
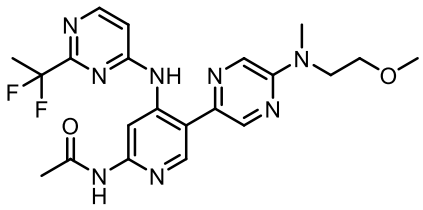
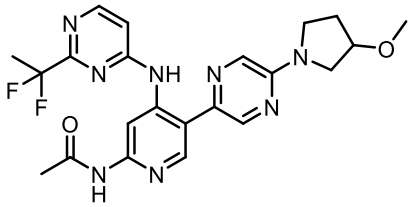
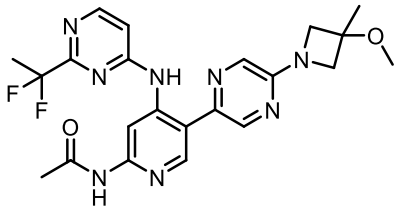
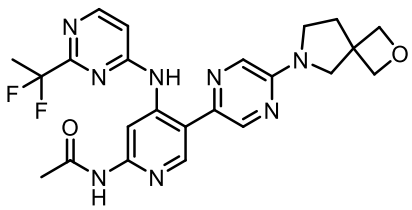
	 LCMS m/z = 441,2 [M+H]+
844	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-morfolinopirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 457,2 [M+H]+
845	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 441,2 [M+H]+
846	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 443,2 [M+H]+
847	N-(5-(5-cianopirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 425,2 [M+H]+

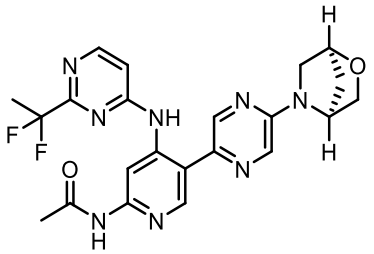
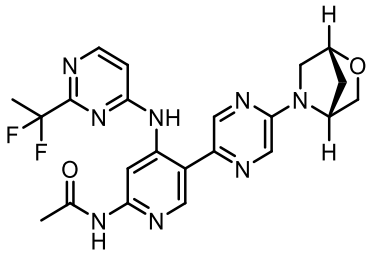
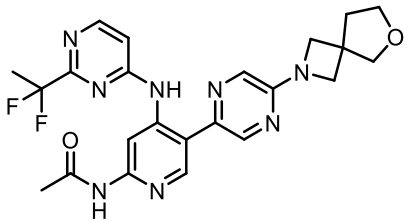
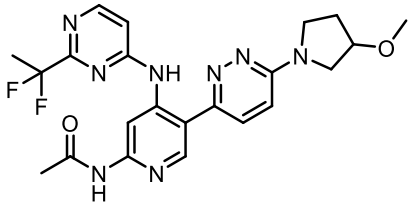
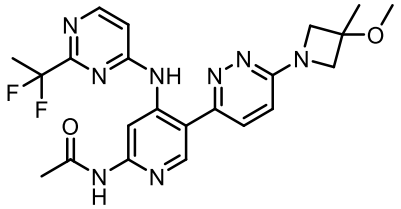
848	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 466,2 [M+H]+
849	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(difluorometoxi)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 465,2 [M+H]+
850	N-(5-(5-cianopirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 397,1 [M+H]+
851	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 415,2 [M+H]+
852	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

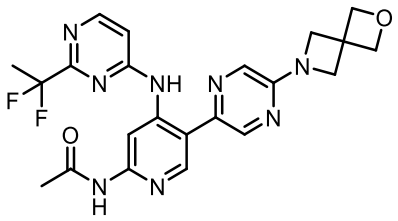
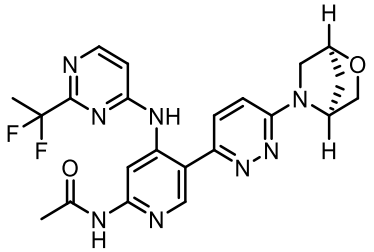
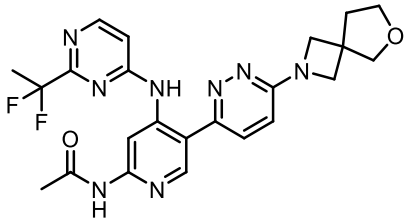
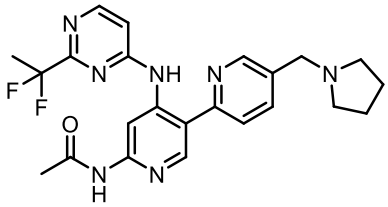
	 LCMS m/z = 429,2 [M+H]+
853	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-hidroxipropan-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 430,2 [M+H]+
854	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 437,1 [M+H]+
855	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-hidroxipropan-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 458,2 [M+H]+
856	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 443,2 [M+H]+

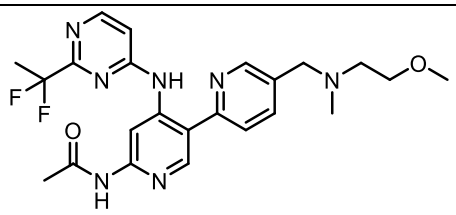
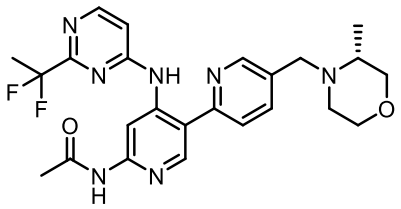
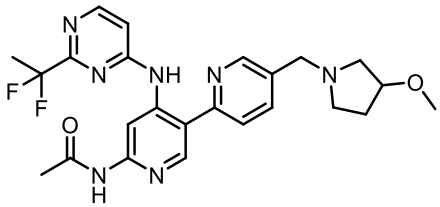
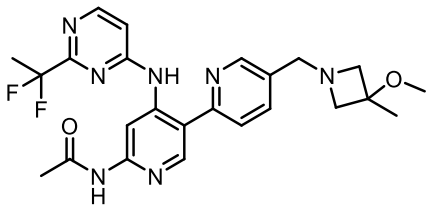
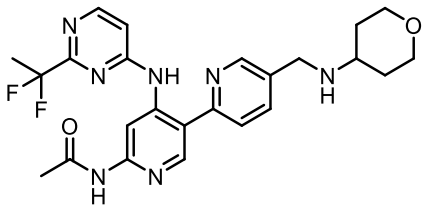
857	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(metilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 400,1 [M+H]+
858	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 438,1 [M+H]+
859	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(metilamino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 428,2 [M+H]+
860	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(metilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 429,2 [M+H]+
861	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-morfolinopirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida

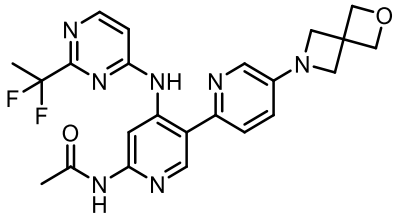
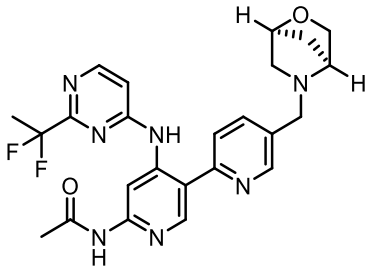
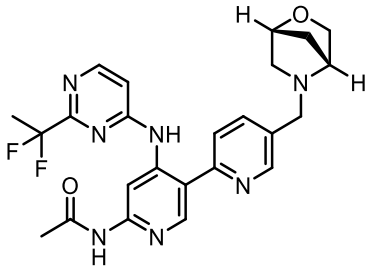
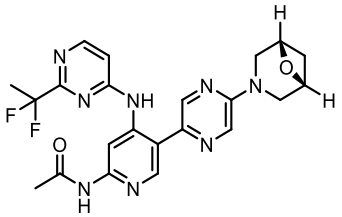
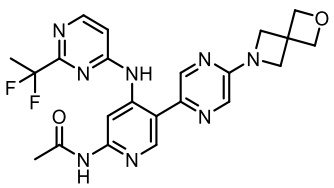
	 LCMS m/z = 485,2 [M+H]+
862	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 443,2 [M+H]+
863	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-morfolinopiridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 485,2 [M+H]+
864	N-(5-(5-cianopirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 425,1 [M+H]+
865	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridina-2-il)acetamida

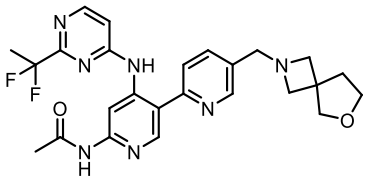
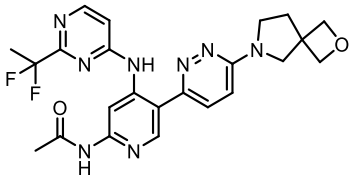
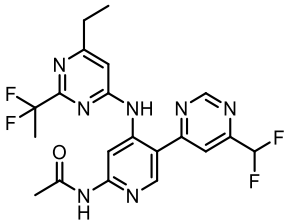
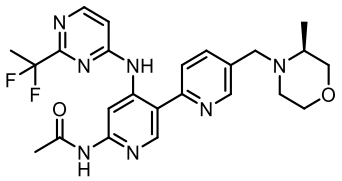
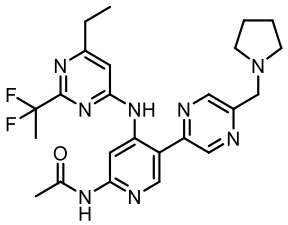
	 LCMS m/z = 430,2 [M+H]+
866	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-((2-metoxietil)(metil)amino)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 459,2 [M+H]+
867	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirazin-2-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 471,2 [M+H]+
868	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirazin-2-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 471,2 [M+H]+
869	N-(5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan-6-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ilo)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 483,2 [M+H]+
870	N-(5-(5-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-

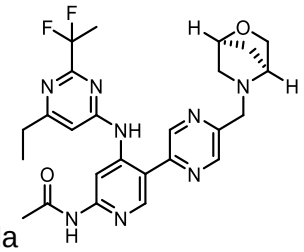
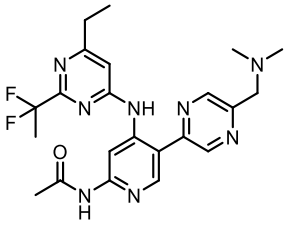
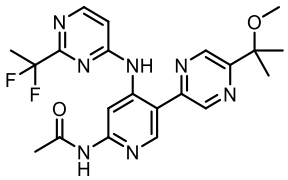
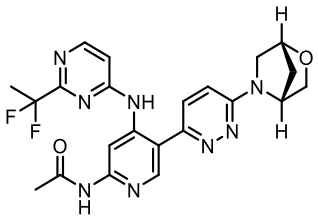
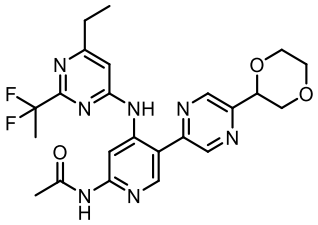
	difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 469,2 [M+H]+
871	N-(5-(5-((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 469,2 [M+H]+
872	N-(5-(5-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ilo)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 483,2 [M+H]+
873	rac-(R)-N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridazin-3-ilo)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 471,2 [M+H]+
874	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(6-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)piridazin-3-il)piridina-2-il)acetamida 

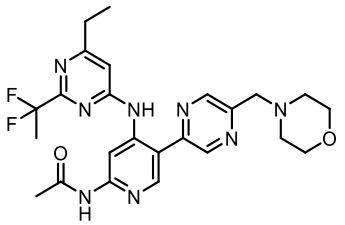
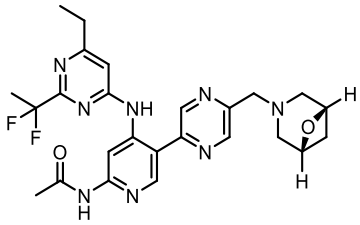
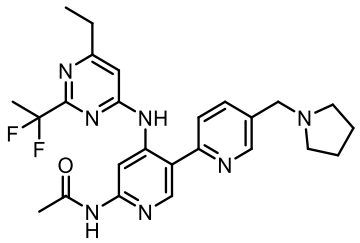
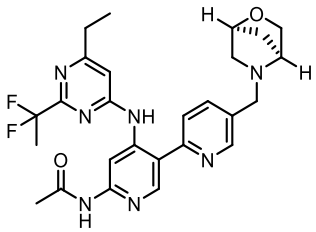
	LCMS m/z = 471,2 [M+H]+
875	N-(5-(6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ilo)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 469,2 [M+H]+
876	N-(5-(6-((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 469,2 [M+H]+
877	N-(5-(6-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ilo)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 483,2 [M+H]+
878	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 454,2 [M+H]+
879	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida

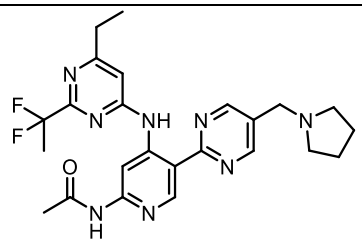
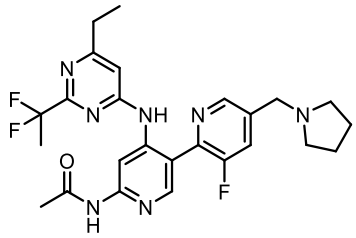
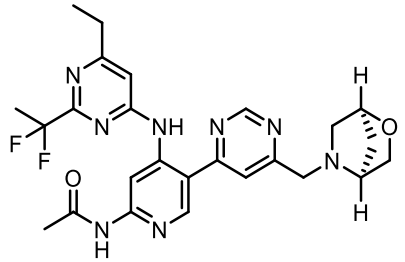
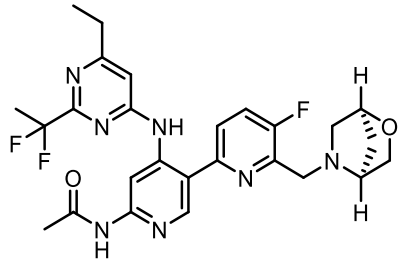
	 LCMS m/z = 472,2 [M+H]+
880	(R)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilmorfolino)metil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+
881	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+
882	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)metil)-[2,3' -bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+
883	N-(5-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+
884	rac-N-(5-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetilo)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

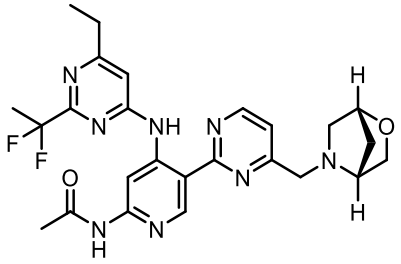
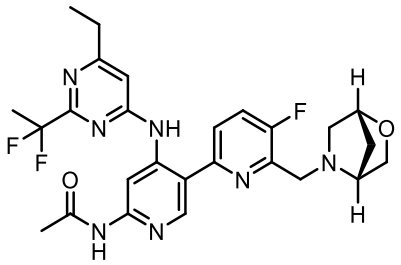
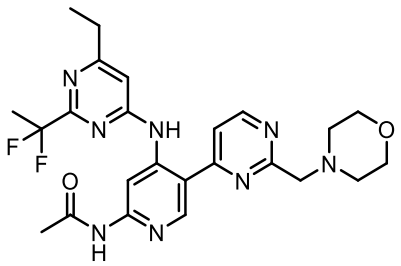
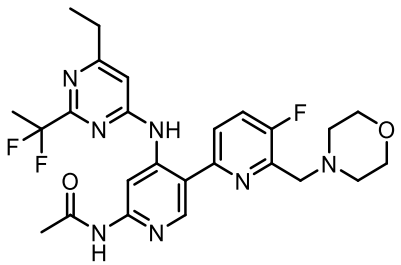
	 LCMS m/z = 482,2 [M+H]+
885	N-(5-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin- 4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 482,2 [M+H]+
886	N-(5-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin- 4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 482,2 [M+H]+
887	N-(5-(5-((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1 -difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 469,2 [M+H]+
888	N-(5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ilo)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 469,2 [M+H]+

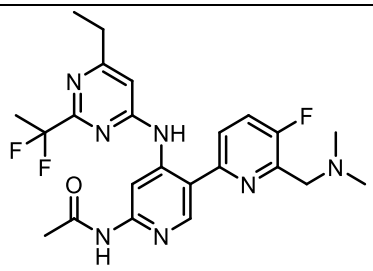
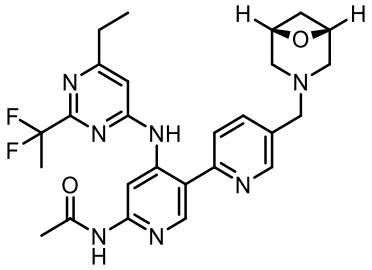
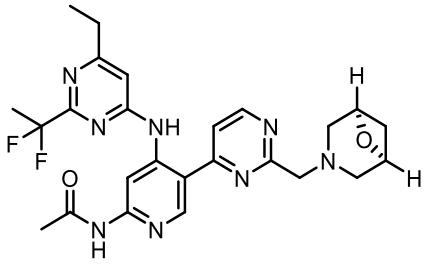
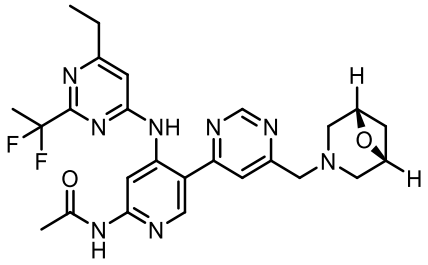
889	N-(5-((6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 496,2 [M+H]+
890	N-(5-(6-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan-6-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-ilo)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 483,2 [M+H]+
891	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 450,2 [M+H]+
892	(S)-N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-((3-metilmorfolino)metil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 484,2 [M+H]+
893	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 483,2 [M+H]+
894	N-(5-(5-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-

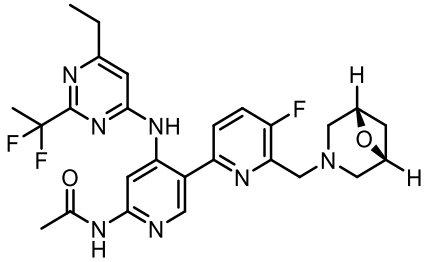
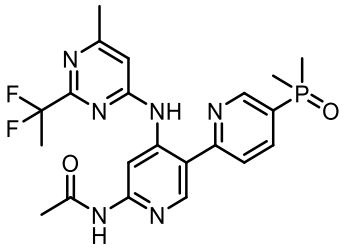
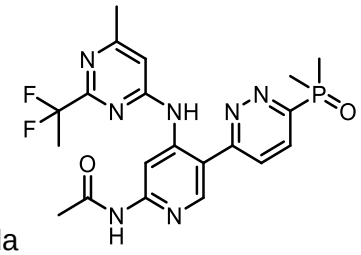
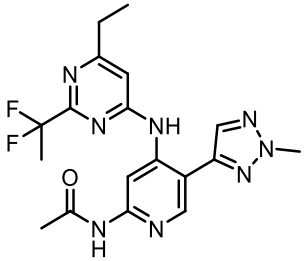
	difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 511,2 [M+H]+
895	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-((dimetilamino)metil)pirazin-2-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 457,2 [M+H]+
896	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)-5-(5-(2-metoxipropan-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-ilo)acetamida  LCMS m/z = 444,2 [M+H]+
897	N-(5-(6-((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)piridazin-3-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 469,2 [M+H]+
898	N-(5-(5-(1,4-dioxan-2-il)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 486,2 [M+H]+
899	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(morfolinometil)pirazin-2-

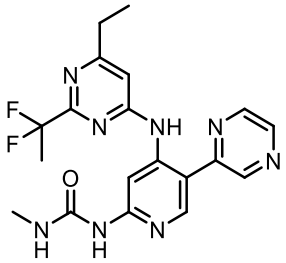
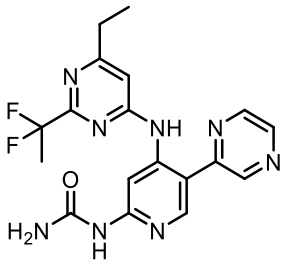
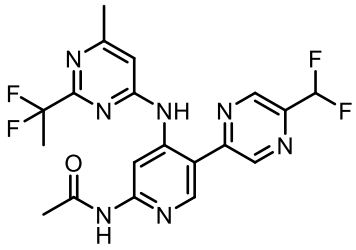
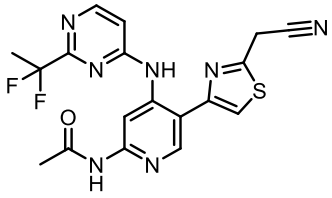
	il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 511,2 [M+H]+
900	N-(5-(5-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)pirazin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 511,2 [M+H]+
901	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamid  LCMS m/z = 482,2 [M+H]+
902	N-(5-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetilo)-6 -etilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 510,2 [M+H]+
903	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida

	 LCMS m/z = 483,2 [M+H]+
904	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-3-fluoro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 500,2 [M+H]+
905	N-(5-(6-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)pirimidin-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 511,2 [M+H]+
906	N-(6-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetilo)-6 -etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 528,2 [M+H]+
907	N-(5-(4-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)pirimidin-2-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

	 LCMS m/z = 511,2 [M+H]+
908	N-(6-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetilo)-6 -etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 528,2 [M+H]+
909	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-(morfolinometil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 499,2 [M+H]+
910	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-6-(morfolinometil)-[2,3'-bipiridina]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 499,2 [M+H]+
911	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-6-((dimetilamino)metil)-5-fluoro-[2,3'-bipiridina] -6'-il)acetamida

	 LCMS m/z = 474,2 [M+H]+
912	N-(5-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetilo)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 510 [M+H]+
913	N-(5-(2-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)pirimidin-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 511,2 [M+H]+
914	N-(5-(2-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)pirimidin-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 511,2 [M+H]+
915	N-(6-(((1R,5S)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4'-((2-(1,1-difluoroetilo)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida

	 LCMS m/z = 528,2 [M+H]+
916	N-(4'-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilfosforil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)acetamida  LCMS m/z = 460,2 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 12,65 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 6H), 1,78 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).
917	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(6-(dimetilfosforil)piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 462,2 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 11,13 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 4,9, 8,9 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (t, J = 19,2 Hz, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).
918	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina-2-il)acetamida  LCMS m/z = 403,2
919	1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-3-

	metilurea  LCMS m/z = 415,2
920	1-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-etilpirimidin-4-il)amino)-5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-3-metilurea  LCMS m/z = 401,2
921	N-(4-((2-(1,1-difluoroetil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-5-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 436,1; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 11,77 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 6,78 (t, 6,90 – 6,66 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (t, J = 18,8 Hz, 3H).
922	N-(5-(2-(cianometil)tiazol-4-il)-4-((2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida  LCMS m/z = 416,1 [M+H]+

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Se evaluó la capacidad de los compuestos de la descripción para inhibir la actividad de TYK2, JAK1 y JAK2. Las propiedades inhibidoras de los compuestos de la descripción descrita en el presente documento pueden evidenciarse mediante pruebas en cualquiera de los siguientes

protocolos.

Ensayo bioquímico JH2

La potencia inhibitoria de los compuestos de la descripción frente a la actividad cinasa del dominio JH2 de Tyk2 humano generado de forma recombinante se evaluó en un ensayo basado en placa usando una plataforma de ensayo TR-FRET. Brevemente, 2 nM del dominio JH2 recombinante [dominio TYK2 JH2 marcado con 10xHis (aminoácido 575-876)] se combinó con una sonda 2 nM ((S)-6-amino-9-(2-carboxi-4-((1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)carbamoil)fenil)-3-iminio-5-sulfo-3H-xanteno-4-sulfonato), anticuerpo anti-His marcado con Tb 0,1 nM y los compuestos de la descripción durante 60 minutos. Los compuestos se prueban a una concentración máxima de 10 µM o 1 µM, 10 puntos de dilución triple. La señal TR-FRET se correlaciona inversamente con la cantidad de sonda desplazada por los compuestos y la señal se calculó tomando la proporción de fluorescencia a 520 nm y 495 nm. Los datos se normalizaron y el porcentaje de actividad frente a la concentración logarítmica del compuesto se ajustó con un modelo logístico de 4 parámetros para generar curvas IC_{50} .

Ensayo de células pSTAT4

La potencia inhibidora de los compuestos de la descripción frente a la actividad de la cinasa Tyk2 en STAT4 se evaluó utilizando un formato de ensayo basado en placa de plataforma MSD. Las células NK92 que expresan de forma nativa STAT4 y Tyk2 se privaron de suero para reducir los niveles de fosforilación de fondo, luego las células se trataron con compuestos durante 1 h con una serie de diluciones de 10 puntos de cuatro veces a partir de 10 µM. A continuación, las células se estimularon con 30 ng/ml de IL2 durante 15 minutos. Las células se lisaron y los niveles de pSTAT5 se cuantificaron usando un ensayo basado en placa MSD con anticuerpos anti-STAT4. Los datos se normalizaron y el porcentaje de actividad frente a la concentración logarítmica del compuesto se ajustó con un modelo logístico de 4 parámetros para generar curvas IC_{50}.

Ensayo de células pSTAT5

Se evaluó la capacidad de los compuestos de la descripción para inhibir la actividad de la cinasa JAK2 en STAT5 utilizando un formato de ensayo basado en placa de plataforma MSD. Las células TF1 que expresan de forma nativa STAT5 y JAK2 se privaron de suero para reducir los niveles de fosforilación de fondo, luego las células se trataron con compuestos durante 1 h con una serie de diluciones de 10 puntos de cuatro veces a partir de 10 µM. A continuación, las células se estimularon con 30 ng/mL de IL-3 durante 15 minutos. Las células se lisaron y los niveles de pSTAT5

se cuantificaron usando un ensayo basado en placa MSD con anticuerpos anti-STAT5. Los datos se normalizaron y el porcentaje de actividad frente a la concentración logarítmica del compuesto se ajustó con un modelo logístico de 4 parámetros para generar una curva y un valor IC_{50}.

Ensayo de células pSTAT3

La potencia inhibidora de los compuestos de la divulgación frente a la actividad JAK1 quinasa sobre STAT3 se evaluó utilizando un formato de ensayo basado en placas de la plataforma MSD. Las células TF1 que expresan de forma nativa STAT3 y JAK1 se dejaron sin suero para reducir los niveles de fosforilación de fondo y, a continuación, se trataron con compuestos de la divulgación durante 1 hora con una serie de diluciones cuádruples de 10 puntos empezando con 10 µM. A continuación, las células se estimularon con 30 ng/mL de interleucina 6 (IL-6) durante 15 minutos. Las células se lisaron y los niveles de pSTAT3 se cuantificaron usando un ensayo basado en placa MSD con anticuerpos anti-STAT3. Los datos se normalizaron y el porcentaje de actividad frente a la concentración logarítmica del compuesto se ajustó con un modelo logístico de 4 parámetros para generar curvas IC_{50}.

DATOS PARA EJEMPLOS

La **Tabla 1** muestra la actividad inhibitoria de los compuestos seleccionados de esta descripción para evaluar su capacidad para inhibir TYK2, JAK1 y JAK2, en donde cada número de compuesto corresponde a la numeración de compuestos establecida en los **Ejemplos 1-923** descritos en este documento. Los valores de IC_{50} medidos se puntuaron de acuerdo con la siguiente jerarquía:

"++++" representa: $IC_{50} \leq 10$ nM

"+++" representa: 10 nM < $IC_{50} \leq 100$ nM

"++" representa: 100 nM < IC_{50} <1000 nM

"+" representa: 1000 nM ≤ IC_{50}

NT significa No probado

Tabla 1: Datos experimentales

Ej. No.	**TYK2-JH2 IC_{50} (nM)**	**TYK2; pSTAT4 IC_{50} (nM)**	**JAK2; pSTAT5 IC_{50} (nM)**	**JAK1; pSTAT3 IC_{50} (nM)**
1	++++	++++	+	+
2	+++	+	NT	NT
3	++++	+++	+	+
4	++++	+++	+	+
5	++++	+++	+	+
6	NT	+	NT	NT
7	NT	++	NT	NT
8	++++	++	NT	NT

9	++++	+++	NT	NT
10	++++	+++	+	+
11	++++	+++	+	+
12	++++	+++	+	+
13	++++	+++	+	+
14	++++	+++	+	+
15	++++	+++	NT	NT
16	++++	++++	+	+
17	++++	+++	+	+
18	++++	+++	NT	NT
19	++++	+++	+	+
20	++++	++++	+	+
21	++++	+++	+	+
22	++++	++++	+	+
23	++++	++	NT	NT
24	++++	+++	NT	NT
25	++++	+++	NT	NT
26	++++	+++	NT	NT
27	++++	++	NT	NT
28	+++	NT	NT	NT
29	++++	++	+	+
30	++++	++++	NT	NT
31	++++	+++	NT	NT
32	++++	+++	+	+
33	++	NT	NT	NT
34	+++	+	NT	NT
35	++++	++	NT	NT
36	++++	+++	+	+
37	++++	++	+	+
38	++++	++	NT	NT
39	++++	+++	+	+
40	++++	+++	NT	NT
41	+++	++	NT	NT
42	+++	+	NT	NT
43	+++	+	NT	NT
44	+++	NT	NT	NT
45	++++	+++	NT	NT

46	++++	+++	+	+
47	+++	+	NT	NT
48	++	+	NT	NT
49	++++	+++	+	+
50	++++	++++	+	+
51	++++	+++	NT	NT
52	++++	+++	+	+
53	++++	+++	NT	NT
54	+	NT	NT	NT
55	++++	++++	NT	NT
56	++++	++++	NT	NT
57	++++	+++	NT	NT
58	++++	+++	NT	NT
59	++++	++	NT	NT
60	++++	+++	NT	NT
61	++++	+++	NT	NT
62	++++	+++	NT	NT
63	++++	++++	NT	NT
64	++++	+++	NT	NT
65	++++	+++	NT	NT
66	++++	++++	+	+
67	++++	+++	+	+
68	++++	++++	NT	NT
69	++++	+++	+	+
70	++++	++++	NT	NT
71	++++	++++	NT	NT
72	++++	++	NT	NT
73	NT	+++	NT	NT
74	++++	+++	NT	NT
75	++++	++	NT	NT
76	++++	++++	+	+
77	++++	++++	+	+
78	++++	+++	NT	NT
79	++++	+++	NT	NT
80	+++	++	NT	NT
81	++++	+++	NT	NT
82	++++	+++	NT	NT

83	++++	++	NT	NT
84	++++	+++	NT	NT
85	++++	+++	NT	NT
86	++++	+++	NT	NT
87	++++	++++	+	+
88	++++	++++	+	+
89	+++	+++	NT	NT
90	++++	++	NT	NT
91	++++	+++	+	+
92	++++	+++	NT	NT
93	++++	++	NT	NT
94	++++	+++	NT	NT
95	+++	++	NT	NT
96	++++	+++	NT	NT
97	+++	+++	NT	NT
98	+	+	NT	NT
99	++++	++++	NT	NT
100	NT	++++	NT	NT
101	++++	+++	+	+
102	NT	+++	NT	NT
103	NT	++	NT	NT
104	NT	+++	NT	NT
105	NT	++++	NT	NT
106	NT	+++	NT	NT
107	NT	+++	NT	NT
108	NT	+++	NT	NT
109	NT	+++	NT	NT
110	NT	+++	NT	NT
111	NT	++	NT	NT
112	NT	+++	NT	NT
113	NT	++++	NT	NT
114	NT	+++	NT	NT
115	NT	++++	NT	NT
116	NT	+++	NT	NT
117	NT	++++	NT	NT
118	NT	+++	NT	NT
119	NT	+++	+	+

120	NT	+++	NT	NT
121	NT	+++	NT	NT
122	NT	++++	NT	NT
123	NT	+++	NT	NT
124	NT	++++	NT	NT
125	++++	+++	NT	NT
126	NT	+++	NT	NT
127	NT	++++	NT	NT
128	NT	+++	NT	NT
129	NT	+++	NT	NT
130	NT	+++	NT	NT
131	NT	+++	NT	NT
132	NT	+++	NT	NT
133	NT	++++	NT	NT
134	NT	++	NT	NT
135	NT	++++	+	+
136	NT	++++	NT	NT
137	NT	+++	NT	NT
138	++	+	NT	NT
139	++++	++++	+	+
140	++++	++++	NT	NT
141	NT	++++	NT	NT
142	++++	+++	NT	NT
143	NT	+	NT	NT
144	++++	++++	NT	NT
145	++++	++++	+	+
146	++++	++++	+	+
147	++++	++++	NT	NT
148	NT	++++	NT	NT
149	NT	++++	NT	NT
150	++++	++++	NT	NT
151	++	NT	NT	NT
152	+++	NT	NT	NT
153	++++	++++	NT	+
154	+++	+	NT	NT
155	++++	+++	NT	NT
156	++++	++++	NT	NT

157	++++	++	NT	NT
158	++++	++++	NT	NT
159	++++	+++	NT	NT
160	++++	++++	NT	NT
161	++++	+++	NT	NT
162	++++	++++	NT	NT
163	++++	+++	NT	NT
164	++++	+++	NT	NT
165	+++	++	NT	NT
166	++++	+++	NT	NT
167	++++	++++	NT	NT
168	++++	+++	NT	NT
169	NT	NT	NT	NT
170	+++	NT	NT	NT
171	++++	++	NT	NT
172	++++	++++	NT	NT
173	++++	++++	NT	NT
174	++++	++++	NT	NT
175	++++	++++	+	+
176	++++	++++	NT	NT
177	++++	++++	NT	NT
178	++++	++++	NT	NT
179	++++	++++	NT	NT
180	++++	++++	NT	NT
181	++++	++++	NT	NT
182	++++	+++	+	+
183	++++	+++	NT	NT
184	++++	+++	NT	NT
185	++++	+++	+	+
186	++++	+++	NT	NT
187	+++	+	NT	NT
188	++++	+++	NT	NT
189	+++	+++	NT	NT
190	++++	+++	NT	NT
191	++++	+++	NT	NT
192	++++	+++	NT	NT
193	++++	+++	NT	NT

194	++++	++++	NT	NT
195	++++	+++	+	+
196	++++	+++	NT	NT
197	++++	++++	NT	NT
198	++++	+++	NT	NT
199	+++	NT	NT	NT
200	++++	+++	+	+
201	++++	+++	+	+
202	++++	++++	NT	NT
203	++++	++++	NT	NT
204	++++	++++	NT	NT
205	NT	+	NT	NT
206	++++	++++	NT	NT
207	NT	++++	NT	NT
208	++++	+++	NT	NT
209	NT	++++	NT	NT
210	NT	++++	NT	NT
211	++++	++++	NT	NT
212	++++	++++	++	+
213	++++	++++	NT	NT
214	++++	++++	NT	+
215	++++	+++	NT	NT
216	+++	++	NT	NT
217	+++	+	NT	NT
218	++++	++++	+	+
219	++++	++++	NT	NT
220	++++	NT	NT	NT
221	+++	+	NT	NT
222	++++	++++	NT	NT
223	NT	+++	NT	NT
224	NT	++++	NT	NT
225	++++	+++	NT	NT
226	++++	++++	+	++
227	++++	++++	+	+
228	++++	++++	NT	NT
229	++++	++++	NT	NT
230	++++	++++	NT	NT

231	++++	++++	NT	NT
232	++++	++++	NT	NT
233	++++	++++	NT	NT
234	++++	++++	NT	NT
235	++++	++++	NT	NT
236	++++	++++	NT	NT
237	++++	++++	+	+
238	++++	++++	+	+
239	++++	++++	NT	NT
240	++++	++++	NT	NT
241	++	NT	NT	NT
242	++++	+++	NT	NT
243	++++	+++	NT	NT
244	++++	+++	NT	NT
245	++++	+++	NT	NT
246	++++	+++	+	+
247	++++	+	NT	NT
248	+++	NT	NT	NT
249	NT	+++	NT	NT
250	++++	++	NT	NT
251	++++	++++	NT	NT
252	++++	++++	NT	NT
253	NT	+	NT	NT
254	++++	++++	NT	NT
255	++++	++++	NT	NT
256	+++	+	NT	NT
257	++++	++++	NT	NT
258	++	++	NT	NT
259	++++	++++	NT	NT
260	++++	++++	+	+
261	++++	++++	NT	NT
262	++++	++++	NT	NT
263	++++	++	NT	NT
264	++	++	NT	NT
265	++++	++++	NT	NT
266	++++	++++	NT	++
267	++++	++++	NT	NT

268	++++	++++	+	+
269	++++	++++	NT	NT
270	++++	++++	+	+
271	++++	++++	NT	NT
272	++++	++++	NT	NT
273	+++	++	NT	NT
274	++++	+++	NT	NT
275	++++	++	NT	NT
276	++++	++++	+	+
277	++++	++++	NT	NT
278	+++	+	NT	NT
279	+++	++	NT	NT
280	++++	++++	NT	+
281	++++	+++	NT	NT
282	++++	++++	NT	NT
283	++++	++++	NT	NT
284	NT	+++	NT	NT
285	++++	NT	NT	NT
286	++++	++	NT	NT
287	++++	++++	NT	NT
288	++++	++++	NT	NT
289	++++	++++	+	+
290	NT	++++	NT	NT
291	NT	++++	+	++
292	NT	++++	+	+
293	++++	+++	NT	NT
294	++++	++++	+	+
295	++++	+++	NT	NT
296	+++	++	NT	NT
297	++++	++++	NT	NT
298	++++	++++	+	+
299	++++	++++	NT	NT
300	++++	++++	+	+
301	+++	++	NT	NT
302	++++	+++	+	+
303	++++	+++	NT	NT
304	++++	++++	+	+

305	++++	+	NT	NT
306	++++	++++	+	+
307	++++	+++	NT	NT
308	++++	+++	NT	NT
309	++++	+++	NT	NT
310	++++	+++	NT	NT
311	++++	+++	+	+
312	++++	++++	NT	NT
313	++++	+++	NT	NT
314	++++	++++	+	+
315	++++	+++	+	+
316	++++	NT	NT	NT
317	++++	NT	NT	NT
318	++++	++	NT	NT
319	++++	+++	NT	NT
320	++++	+++	NT	NT
321	++++	+++	NT	NT
322	++++	+++	NT	NT
323	++++	++++	NT	NT
324	++++	+++	NT	NT
325	++++	+++	NT	NT
326	++++	+++	NT	NT
327	++++	+++	NT	NT
328	++++	++++	NT	NT
329	+++	NT	NT	NT
330	+++	+	NT	NT
331	+++	++	NT	NT
332	++++	+++	NT	NT
333	++++	+++	NT	NT
334	+++	++	NT	NT
335	++++	++	NT	NT
336	++++	+++	+	+
337	++++	+++	NT	NT
338	++++	+++	NT	NT
339	++++	+++	+	+
340	+++	NT	NT	NT
341	++++	+++	NT	NT

342	++++	++	NT	NT
343	++++	+++	NT	NT
344	++++	+++	NT	NT
345	+++	++	NT	NT
346	++++	+++	NT	NT
347	++++	NT	NT	NT
348	++++	+++	NT	NT
349	++++	++++	NT	NT
350	++++	+++	+	+
351	++++	++++	+	+
352	++++	+++	NT	NT
353	++++	++++	+	+
354	++++	++	NT	NT
355	++++	+++	NT	NT
356	+	+	NT	NT
357	+++	+	NT	NT
358	NT	+	NT	NT
359	+	+	NT	NT
360	++++	+++	+	+
361	++++	++++	NT	NT
362	++++	+++	+	+
363	++++	++++	NT	NT
364	++++	+++	+	+
365	++++	++++	NT	NT
366	++++	++++	NT	NT
367	++++	+++	NT	NT
368	++++	++++	NT	NT
369	++++	+++	NT	NT
370	++++	+++	NT	NT
371	++++	++++	NT	NT
372	++++	+++	NT	NT
373	++++	+++	NT	NT
374	+++	++	NT	NT
375	+++	++	NT	NT
376	+++	+++	NT	NT
377	+++	+++	NT	NT
378	++++	+++	NT	NT

379	++++	+++	NT	NT
380	++++	+++	NT	NT
381	++++	+++	NT	NT
382	+++	+++	NT	NT
383	+++	+++	NT	NT
384	NT	NT	NT	NT
385	+++	++	NT	NT
386	++++	+++	NT	NT
387	NT	++++	NT	NT
388	++++	+++	NT	NT
389	++++	+++	NT	NT
390	+++	++	NT	NT
391	++++	+++	NT	NT
392	++++	++++	NT	NT
393	++++	+++	NT	NT
394	++++	++	NT	NT
395	++++	++	NT	NT
396	NT	+++	NT	NT
397	++++	NT	NT	NT
398	++++	+++	NT	NT
399	++++	+++	NT	NT
400	++++	NT	NT	NT
401	++++	++	NT	NT
402	+++	++	NT	NT
403	++++	NT	NT	NT
404	++++	+++	NT	NT
405	++++	+++	NT	NT
406	++++	++++	+	+
407	++++	++++	NT	NT
408	++++	++++	NT	NT
409	++++	+++	NT	NT
410	++++	++++	NT	NT
411	++++	+++	NT	NT
412	++++	+++	NT	NT
413	++++	++++	NT	NT
414	++++	++++	NT	NT
415	++++	++++	NT	NT

416	++++	++	NT	NT
417	++++	++++	NT	NT
418	++++	++++	NT	NT
419	++++	++++	NT	NT
420	++++	+++	NT	NT
421	++++	+++	NT	NT
422	++++	+++	NT	NT
423	++++	+++	NT	NT
424	++++	+++	NT	NT
425	++++	++++	+	+
426	++++	++++	+	+
427	++++	+++	NT	NT
428	++++	+++	NT	NT
429	++++	+++	NT	NT
430	++++	+++	+	+
431	++++	++	NT	NT
432	++++	+++	NT	NT
433	++++	++++	NT	NT
434	++++	+++	NT	NT
435	++++	NT	NT	NT
436	++	+	NT	NT
437	+++	NT	NT	NT
438	++	NT	NT	NT
439	++++	+++	NT	NT
440	++++	+++	NT	NT
441	++++	++	NT	NT
442	+++	+++	NT	NT
443	++++	+++	NT	NT
444	++++	+++	NT	NT
445	++++	++++	+	+
446	++++	++++	+	+
447	++++	+++	NT	NT
448	+++	++	NT	NT
449	++	+	NT	NT
450	+++	+	NT	NT
451	+++	+	NT	NT
452	+++	NT	NT	NT

453	++++	++++	+	+
454	++++	++++	+	+
455	++++	++++	NT	NT
456	++++	+++	NT	NT
457	++++	+++	NT	NT
458	++++	++++	NT	NT
459	++++	+++	NT	NT
460	++++	+++	NT	NT
461	++++	+++	NT	NT
462	++++	++++	NT	NT
463	++++	++++	NT	NT
464	++++	++++	NT	NT
465	++++	+++	NT	NT
466	++++	+++	NT	NT
467	++++	+++	NT	NT
468	++++	++	NT	NT
469	++++	++	NT	NT
470	++++	++	NT	NT
471	+++	++	NT	NT
472	+++	++	NT	NT
473	++++	+++	NT	NT
474	++++	+++	NT	NT
475	++++	+++	NT	NT
476	++++	+++	NT	NT
477	++++	+++	NT	NT
478	++++	++	NT	NT
479	++++	++	NT	NT
480	NT	+++	NT	NT
481	++++	+++	NT	NT
482	++++	+++	NT	NT
483	++++	+++	NT	NT
484	++++	+++	NT	NT
485	++++	+++	NT	NT
486	+++	+	+	+
487	++++	++++	NT	NT
488	++++	++++	+	+
489	++++	++++	+	+

490	++++	++++	+	+
491	+++	+	NT	NT
492	++++	+++	NT	NT
493	++++	+++	NT	NT
494	++++	+++	NT	NT
495	++++	+++	NT	NT
496	+++	+	NT	NT
497	++++	+++	NT	NT
498	++++	++	NT	NT
499	++++	+++	NT	NT
500	++++	++	NT	NT
501	++++	++	NT	NT
502	++++	++	NT	NT
503	++++	+++	NT	NT
504	++++	+++	NT	NT
505	++++	+++	NT	NT
506	++++	++	NT	NT
507	++++	++++	NT	NT
508	++++	+++	NT	NT
509	++++	+++	NT	NT
510	++++	++	NT	NT
511	+++	++	NT	NT
512	++	++	NT	NT
513	++++	+++	NT	NT
514	++++	++++	NT	NT
515	++++	+++	+	+
516	++++	++	NT	NT
517	+++	+++	NT	NT
518	++++	++	NT	NT
519	++	++	NT	NT
520	++++	++++	NT	NT
521	NT	NT	NT	NT
522	++++	++++	+	+
523	++++	++++	NT	NT
524	++++	++++	NT	NT
525	++++	+++	NT	NT
526	++++	+++	NT	NT

527	++++	++++	NT	NT
528	++++	++++	+	+
529	++++	++++	NT	NT
530	++++	++++	NT	NT
531	++++	++++	NT	NT
532	++++	++	NT	NT
533	++++	++++	NT	NT
534	++++	++++	+	+
535	+++	+	NT	NT
536	++++	++++	NT	NT
537	++++	+++	NT	NT
538	++++	++++	NT	NT
539	++++	++++	NT	NT
540	++++	++++	NT	NT
541	++++	+++	NT	NT
542	++++	++++	NT	NT
543	++++	++++	NT	NT
544	NT	++++	NT	NT
545	++++	++++	NT	NT
546	NT	++++	NT	NT
547	NT	++++	NT	NT
548	NT	++++	NT	NT
549	++++	++	NT	NT
550	++++	++	NT	NT
551	++++	+++	NT	NT
552	++++	+++	+	+
553	+++	++	NT	NT
554	+++	+	NT	NT
555	++++	+++	NT	NT
556	++++	+++	NT	NT
557	++++	+++	NT	NT
558	++++	++++	NT	NT
559	++++	+++	NT	NT
560	+++	+	NT	NT
561	+++	NT	NT	NT
562	++++	+++	NT	NT
563	++++	+++	NT	NT

564	++++	++++	NT	NT
565	++++	++++	+	+
566	++++	++++	+	+
567	++++	+++	NT	NT
568	++++	++++	NT	NT
569	++++	++++	NT	NT
570	++++	+++	NT	NT
571	NT	+++	NT	NT
572	++++	++++	NT	NT
573	++++	++++	NT	NT
574	NT	++++	NT	NT
575	++++	++++	NT	NT
576	++++	++	NT	NT
577	++++	++++	NT	NT
578	++++	++++	NT	NT
579	++	+	NT	NT
580	++++	++++	+	+
581	++++	+++	NT	NT
582	++++	++++	NT	NT
583	++++	++++	NT	NT
584	++++	++++	+	+
585	++++	++++	NT	NT
586	++++	+++	NT	NT
587	++++	++++	NT	NT
588	++++	+++	NT	NT
589	NT	++++	NT	NT
590	NT	+++	NT	NT
591	++++	++++	NT	NT
592	++++	+++	NT	NT
593	++++	++++	NT	NT
594	++++	++++	+	+
595	++++	+++	NT	NT
596	++++	++++	+	+
597	++++	+++	NT	NT
598	++++	+++	+	+
599	++++	++++	NT	NT
600	+++	++	NT	NT

601	++++	++++	NT	NT
602	++++	++++	+	+
603	++++	++++	NT	NT
604	+++	+	NT	NT
605	++++	+++	NT	NT
606	++++	++++	NT	NT
607	++++	++++	NT	NT
608	++++	++++	NT	+
609	NT	++	NT	NT
610	++++	++++	NT	NT
611	++++	++++	NT	NT
612	++++	++++	NT	NT
613	++++	++++	NT	NT
614	++++	++++	NT	NT
615	++++	++++	NT	NT
616	NT	+++	NT	NT
617	++++	++++	NT	NT
618	++++	NT	NT	NT
619	++++	++++	NT	NT
620	++++	+++	+	+
621	+++	NT	NT	NT
622	++++	NT	NT	NT
623	++++	++++	NT	NT
624	++++	NT	NT	NT
625	NT	NT	NT	NT
626	NT	NT	NT	NT
627	++	+	NT	NT
628	++++	++++	NT	NT
629	NT	++++	NT	NT
630	++++	++++	NT	NT
631	++++	+++	NT	NT
632	+++	+	NT	NT
633	++++	++++	NT	NT
634	++++	++++	+	+
635	++++	++++	NT	NT
636	++++	++++	+	+
637	++++	++++	NT	NT

638	++++	++++	NT	NT
639	NT	++++	NT	NT
640	++++	++++	NT	NT
641	++++	++++	NT	NT
642	++++	++++	NT	+
643	++++	++++	NT	NT
644	++++	++++	NT	NT
645	NT	++++	NT	NT
646	NT	++++	NT	NT
647	++++	++++	NT	NT
648	++++	++++	+	+
649	++++	++++	NT	NT
650	++++	++++	NT	NT
651	NT	++++	NT	+
652	++++	++++	+	+
653	++++	+++	NT	NT
654	++++	++++	NT	NT
655	++++	+++	+	+
656	++++	++++	NT	NT
657	+++	++	NT	NT
658	NT	+	NT	NT
659	NT	+	NT	NT
660	++++	++++	+	+
661	++++	++++	+	+
662	++++	+++	NT	NT
663	+++	+	NT	NT
664	NT	+++	NT	NT
665	++++	+++	NT	NT
666	++++	++	NT	NT
667	++++	+++	NT	NT
668	++++	++++	+	+
669	++++	+++	NT	NT
670	++++	+++	NT	NT
671	++++	+++	NT	NT
672	++++	++++	NT	NT
673	+++	+++	NT	NT
674	NT	+	NT	NT

675	++++	++	NT	NT
676	++++	++++	+	+
677	++++	++++	NT	NT
678	NT	+++	NT	NT
679	NT	++++	NT	NT
680	++++	+++	NT	NT
681	++++	++++	+	+
682	NT	++++	NT	NT
683	NT	++++	NT	NT
684	NT	++++	NT	NT
685	++++	+++	NT	NT
686	+++	+	NT	NT
687	++++	+++	NT	NT
688	++++	++	NT	NT
689	+++	+	NT	NT
690	+++	+++	NT	NT
691	+++	++	NT	NT
692	++++	++	NT	NT
693	NT	+++	NT	NT
694	++++	+++	NT	NT
695	++++	++	NT	NT
696	++++	++++	NT	NT
697	++++	+++	NT	NT
698	+++	++	NT	NT
699	+++	+	NT	NT
700	++++	+++	NT	NT
701	++++	++++	NT	NT
702	++++	++++	NT	NT
703	++++	++++	NT	NT
704	++++	++++	NT	NT
705	++++	++++	NT	NT
706	++++	++++	NT	NT
707	++++	++++	+	+
708	++++	++++	+	+
709	++++	+++	NT	NT
710	++++	++++	+	NT
711	++++	+++	NT	NT

712	++++	++++	NT	NT
713	++++	NT	NT	NT
714	++++	++++	NT	NT
715	++++	++++	+	+
716	++++	+++	NT	NT
717	++++	NT	NT	NT
718	++++	+++	NT	NT
719	++++	++++	+	+
720	++++	++++	NT	NT
721	NT	++++	NT	NT
722	++++	++++	NT	NT
723	++++	+++	NT	NT
724	+++	+	+	+
725	++	NT	NT	NT
726	+++	NT	NT	NT
727	++	NT	NT	NT
728	++++	+++	NT	NT
729	++++	++++	NT	NT
730	+++	++	NT	NT
731	++++	+++	NT	NT
732	+++	NT	NT	NT
733	++++	++	NT	NT
734	++	NT	NT	NT
735	+++	NT	NT	NT
736	++++	++++	NT	NT
737	++++	++++	NT	NT
738	++++	++++	NT	NT
739	++++	NT	NT	NT
740	++++	++++	NT	NT
741	++++	++++	NT	NT
742	++++	NT	NT	NT
743	++++	+++	NT	NT
744	++++	++++	NT	+
745	++++	+++	NT	NT
746	++++	++	NT	+
747	++++	+++	NT	+
748	++++	++++	NT	+

749	++++	+++	NT	NT
750	++++	++	NT	NT
751	++++	+++	NT	+
752	++++	NT	NT	NT
753	++++	+	NT	NT
754	++++	++++	NT	+
755	++++	++++	NT	NT
756	++++	++	NT	+
757	++++	++++	+	++
758	++++	++++	NT	NT
759	++++	+++	NT	NT
760	++++	+++	NT	NT
761	++++	+	NT	NT
762	++++	++++	NT	NT
763	++++	++	NT	NT
764	++++	+++	NT	NT
765	++++	+++	NT	NT
766	++++	++	NT	NT
767	++++	+++	NT	NT
768	++++	++++	NT	+
769	++++	++++	NT	NT
770	++++	++++	NT	NT
771	++++	++++	NT	NT
772	++++	++++	NT	NT
773	++++	++++	NT	NT
774	++++	++++	NT	NT
775	++++	++++	NT	+
776	++++	++++	NT	+
777	+++	+	NT	NT
778	++++	+++	NT	NT
779	++++	+++	NT	NT
780	++++	++++	NT	+
781	++++	++++	NT	NT
782	++++	++++	NT	NT
783	++++	++++	NT	NT
784	++++	++++	NT	NT
785	++++	NT	NT	NT

786	++++	++++	NT	NT
787	++++	++++	NT	NT
788	++++	++++	NT	NT
789	++++	++++	NT	NT
790	++++	++++	NT	NT
791	++++	++++	NT	NT
792	++++	+++	NT	NT
793	++++	++++	NT	NT
794	++++	++++	NT	NT
795	++++	++++	NT	NT
796	++++	+++	NT	NT
797	++++	++++	NT	NT
798	++++	++++	NT	+
799	++++	++++	+	+
800	++++	++++	NT	+
801	++++	++++	NT	NT
802	++++	++++	NT	NT
803	++++	++++	NT	NT
804	++++	++++	NT	NT
805	++++	+++	NT	NT
806	++++	NT	NT	NT
807	++++	++++	NT	NT
808	+++	+	NT	NT
809	+++	NT	NT	NT
810	+++	+	NT	NT
811	NT	+++	NT	NT
812	+++	+	NT	NT
813	++++	++++	NT	NT
814	++++	++++	NT	NT
815	++++	+	NT	NT
816	++++	++	NT	NT
817	+++	+	NT	NT
818	++++	++	NT	NT
819	+++	+	NT	NT
820	++++	NT	NT	NT
821	++++	++++	NT	NT
822	++++	++++	NT	NT

823	++++	+++	NT	NT
824	++++	+++	NT	NT
825	++++	+++	+	+
826	++++	++++	+	+
827	++++	++++	NT	NT
828	++++	+++	NT	NT
829	++++	+++	NT	NT
830	++++	+++	NT	NT
831	++++	++++	NT	NT
832	++++	++++	NT	NT
833	++++	++++	NT	NT
834	++++	++++	+	+
835	++++	++++	+	+
836	++++	++++	+	+
837	++++	++++	NT	NT
838	++++	+++	NT	NT
839	++++	++++	NT	NT
840	++++	++++	+	+
841	++++	++++	NT	NT
842	++++	+++	NT	NT
843	++++	+++	NT	NT
844	++++	+++	NT	NT
845	++++	++++	NT	NT
846	++++	++++	NT	NT
847	++++	+++	NT	NT
848	++++	++++	NT	NT
849	++++	++++	NT	+
850	++++	++	NT	NT
851	++++	++++	+	+
852	++++	++++	NT	NT
853	++++	+++	+	+
854	++++	+++	NT	NT
855	++++	++++	NT	NT
856	++++	+++	NT	NT
857	++++	++++	NT	+
858	++++	+++	NT	NT
859	++++	++++	NT	+

860	++	+	NT	NT
861	++++	+++	NT	+
862	++++	++++	NT	NT
863	++++	++++	NT	NT
864	++++	+++	NT	NT
865	++++	+++	NT	NT
866	++++	+++	NT	NT
867	++++	+++	NT	NT
868	++++	+++	NT	NT
869	+++	++	NT	NT
870	++++	+++	NT	NT
871	++++	+++	NT	NT
872	++++	+++	NT	NT
873	++++	++++	NT	NT
874	++++	++++	NT	NT
875	++++	++++	NT	NT
876	++++	++++	NT	NT
877	++++	++++	NT	NT
878	++++	++++	NT	NT
879	++++	++++	NT	NT
880	++++	++++	NT	NT
881	++++	++++	NT	NT
882	++++	++++	NT	NT
883	++++	++++	NT	NT
884	++++	++++	NT	NT
885	++++	++++	NT	NT
886	++++	++++	NT	NT
887	++++	+++	NT	NT
888	++++	++	NT	NT
889	++++	++++	NT	NT
890	++++	++++	NT	NT
891	++++	++++	NT	+
892	++++	++++	NT	+
893	++++	++++	NT	NT
894	++++	++++	NT	NT
895	++++	++++	NT	NT
896	++++	+++	NT	NT

897	NT	NT	NT	NT
898	++++	++++	NT	NT
899	++++	+++	NT	NT
900	++++	++++	NT	NT
901	NT	++++	NT	NT
902	NT	++++	NT	NT
903	NT	++	NT	NT
904	NT	++++	NT	NT
905	NT	+++	NT	NT
906	NT	++++	NT	NT
907	NT	+++	NT	NT
908	NT	++++	NT	NT
909	NT	++	NT	NT
910	NT	++++	NT	NT
911	NT	NT	NT	NT
912	NT	++++	NT	NT
913	NT	+++	NT	NT
914	NT	+	NT	NT
915	NT	++++	NT	NT
916	NT	++++	NT	NT
917	NT	+++	NT	NT
918	++++	++++	NT	+
919	++++	+++	NT	NT
920	++++	++++	+	+
921	++++	+++	NT	+
922	NT	++++	NT	NT