

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 382**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 06745818 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 1876178**

54 Título: **Derivado de cianopiridina y su uso como medicamento**

30 Prioridad:

28.04.2005 JP 2005131498

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

10.09.2015

73 Titular/es:

**mitsubishi tanabe pharma corporation
(100.0%)**

**2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**MORIOKA, MASHIKO;
IKEGAMI, HIROSHI;
SAKIYAMA, MAKOTO;
HAYASHI, MASAYUKI;
OOIKE, SHINSUKE;
FUJINO, YASUHIRO;
ABE, DAISUKE y
TOMOZANE, HIDEO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 545 382 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de cianopiridina y su uso como medicamento

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de cianopiridina y un agente farmacéutico que comprende el mismo como un ingrediente activo

Antecedentes de la técnica

10 La proteína quinasa se considera un blanco farmacológico tan importante como GPCR (receptor acoplado a proteína G). La activación anormal de la proteína quinasa se relaciona con numerosas enfermedades asociadas con el crecimiento excesivo de células. Los ejemplos de estos incluyen enfermedades inflamatorias y proliferativas, a saber, lo que sella un trastorno de crecimiento excesivo, tales como tumor, artritis reumatoide, enfermedad cardíaca, enfermedad neurótica, psoriasis, asma, angiogénesis y crecimiento del músculo liso intravascular en la estenosis postoperatoria o restenosis. Se dice que la anomalía en la proteína quinasa está directa e indirectamente implicada en 400 clases de enfermedades humanas, y por lo tanto, una vez que se puede controlar la actividad de la proteína quinasa, diversas enfermedades se consideran tratadas efectivamente. Sin embargo, solo hay algunos compuestos comercializados como productos farmacéuticos (referencia no de patente 1).

15 Se ha clarificado que la reacción de fosforilación de la proteína es extremadamente importante para el progreso mitótico de las células que causan cáncer, enfermedad genética y similares, donde una serie de serina/treonina quinasa llamadas proteína quinasa mitóticas desempeñan este papel. La proteína quinasa mitótica fosforila el sustrato de varias proteínas en un momento y sitio particular, por medio de lo cual se produce una mitosis exacta. Sin embargo, una vez que el control de esta colapsa, se producen anomalías en diversos eventos de la fase M, tales como la separación de cromosomas, lo que causa un cambio de carácter radical de las células. Una de esas proteínas quinasa mitóticas es aurora quinasa. La aurora quinasa es una serina/treonina quinasa altamente conservada, que se expresa en la fase M del ciclo celular, y por lo tanto, se considera una enzima importante para el progreso de la fase M. Está se conserva en alto grado desde la levadura al ser humano. Hay homólogos humanos de aurora 1-3: aurora 2 quinasa y aurora 1 quinasa están presentes en forma ubicua en varias células, pero la aurora 3 quinasa se localiza en los testículos. Un gen que codifica aurora 2 quinasa está presente en el brazo largo del cromosoma 20, y esta región está relacionada con muchos tipos de cáncer. La importancia de la familia de quinasa en la fase M también ha sido sugerida por un experimento de la función inhibitoria del gen homólogo de aurora 2 quinasa usando levadura, Drosophila y Caenorhabditis elegans (referencia no de patente 2 y de referencia no de patente 3).

20 Además, se ha aclarado como hechos que la aurora quinasa 2 se sobreexpresa en muchos cánceres (referencia no de patente 4, referencia no de patente 5, referencia no de patente 6, referencia no de patente 7, referencia no de patente 8, referencia no de patente 9 y referencia no de patente 10) y la sobreexpresión experimental de la aurora 2 quinasa en la célula normal produce que la célula muestre un signo de transformación maligna (referencia no de patente 11).

25 Además, se ha documentado que un tratamiento de líneas celulares proliferativas humanas con oligonucleótido antisentido suprime la expresión de aurora 2 quinasa, de este modo se inhibe el crecimiento de la célula (referencia de patente 1). Se considera que esto sugiere que el crecimiento celular anormal se puede suprimir mediante la inhibición de la actividad de la aurora 2 quinasa, lo que es útil para el tratamiento de numerosas enfermedades asociadas con el crecimiento celular anormal, tal como el cáncer.

30 Se han informado algunos compuestos de peso molecular bajo que inhiben la Aurora 2 quinasa en la referencia de patente y similares. Por ejemplo, se pueden mencionar la referencia de patente 2, referencia de patente 3, referencia de patente 4, referencia de patente 5, referencia de patente 6, referencia de patente 7, referencia no de patente 12, referencia no de patente 13 y referencia no de patente 14.

35 Además, hay muchos informes con respecto a la participación de la aurora quinasa 1 en el cáncer. Por ejemplo, se pueden mencionar la referencia no de patente 15, la referencia no de patente 16, referencia no de patente 17. En la fase M del ciclo celular, los cromosomas duplicados se separan igualmente en dos células hijas. En la fase M, los microtúbulos (productos de polimerización de tubulina) forman los cuerpos del huso que desempeñan un papel clave en la migración física de los cromosomas. En consecuencia, la polimerización y despolimerización de tubulina cumplen un papel importante en la migración del cromosoma, y también en división celular. Es conocido que paclitaxel, vincristina y similares ampliamente utilizados clínicamente como fármacos antitumorales son agentes farmacéuticos que actúan sobre la tubulina e inhiben su despolimerización y polimerización (ver referencia no de patente 18 y 19). Se considera que en consecuencia, estos provocan la detención de la fase M en el ciclo celular (ver la referencia no de patente 20), y muestran una acción antitumoral.

45 WO 02/066461 A1 describe compuestos de pirazol de una fórmula específica, donde los compuestos son útiles como inhibidores de proteína quinasa, especialmente como inhibidores de Aurora-2 y GSK-3. Por lo tanto, dichos

compuestos se puede usar para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, diabetes y enfermedad de Alzheimer.

referencia de patente 1: JP-A-2002-95479

referencia de patente 2: WO2001-21595

5 referencia de patente 3: WO2002-22601

referencia de patente 4: WO2002-66461

referencia de patente 5: WO2003-55491

referencia de patente 6: WO2005-013996

referencia de patente 7: US-A-2005-0256102

10 referencia no patente 1: Irena Melnikova et al., Nature Reviews/Drug Discovery, vol. 3, páginas 993- 994, 2004

referencia no patente 2: David M. Glover et al., Cell, vol. 81, páginas 95 - 105, 1995

referencia no patente 3: Daniela Berdnik et al., Current Biologi, vol. 12, páginas 640 - 647, 2002

referencia no patente 4: Hongii Zhou et al., Nature Genetics, vol. 20, páginas 189 - 193, 1998

referencia no patente 5: Takuji Tanaka et al., Cancer Research, vol. 59, páginas 2041 - 2044, 1999

15 referencia no patente 6: C. Sakakura et al., British Journal of Cancer, vol. 84, páginas 824 - 831, 2001

referencia no patente 7: Subrata Sen et al., Journal of the National Cancer Institute, vol. 94, páginas 1320 - 1329, 2002

referencia no patente 8: Donghui Li et al., Clinical Cancer Research, vol. 9, páginas 991 - 997, 2003

referencia no patente 9: Yung-Ming Jeng et al., Clinical Cancer Research, vol. 10, páginas 2065 - 2071, 2004

20 referencia no patente 10: Sangeeta Rojanala et al., Molecular Cancer Therapeutics, vol. 3, No. 4, páginas 451 - 457, 2004

referencia no patente 11: James R. Bischoff et al., EMBO Journal, vol. 17, páginas 3052 - 3065, 1998

referencia no patente 12: Elizabet A. Harrington et al., Nature Medicine, vol. 10, No. 3, páginas 262 - 267, 2004

referencia no patente 13: Nicolas Keen et al., Nature Reviews Cancer, vol. 4, páginas 927 - 936, 2004

25 referencia no patente 14: Daniele Faucelli et al., J. Med. Chem, vol. 48, páginas 3080 - 3084, 2005

referencia no patente 15: Adams et al., Chromsoma, vol. 110, No. 2, páginas 65 - 74, 2001

referencia no patente 16: W. Fischle et al., Nature, vol. 438, páginas 1116 - 1122, 2005

referencia no patente 17: T. Hirota et al., Nature, vol. 438 páginas 1176 - 1180, 2005

referencia no patente 18: Manfredi J. J.; Parness J.; Horwitz S. B. J. Cell Biol. 1982, 94, 688-696.

30 referencia no patente 19: Durko I.; Juhasz A. Neurochem. Res. 1990, 15, 1135-1139.

referencia no patente 20: Schiff P. B.; Fant J.; Horwitz S. B. Nature 1979, 227(5698), 665-667.

Descripción de la invención

Problemas por resolver por la invención

35 Un objeto de la presente invención es para proporcionar un fármaco terapéutico para el cáncer, que tiene una acción inhibitoria aurora quinasa y/o una acción inhibitoria de polimerización de la tubulina.

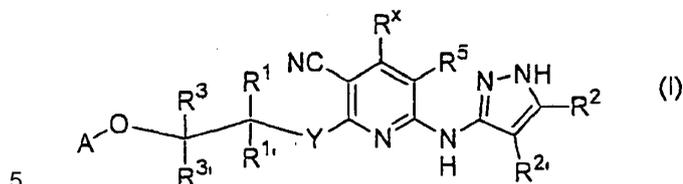
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente y hallaron que un derivado de cianopiridina representado por la siguiente fórmula (I), una sal, un hidrato, un aducto de agua y un solvato farmacéuticamente aceptable muestra un efecto inhibitorio de aurora

quinasa y/o un efecto inhibitorio de la polimerización de la tubulina, y tienen un efecto anti-cáncer fuerte. La presente invención se ha completado sobre la base de los hallazgos mencionados anteriormente.

Conforme a ello, la presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Un derivado de cianopiridina representado por la fórmula (I)



en donde R^1 , R^1 , R^3 , R^3 y R^5 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo,

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alquiltio, carbamoilo, alcanoilamino, amina, dimetilamina o dietilamina,

R^2 es un átomo de hidrógeno o alquilo o R^2 y R^2 se toman juntos para formar un grupo cíclico de 5 a 7 miembros,

10 Y es $N-R^A$ o S,

R^A es un átomo de hidrógeno o alquilo,

A es arilo o heteroarilo,

15 en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mercapto, alquil C_{1-6} -tio, amino, alquil C_{1-6} -amino, alcanoil C_{2-6} -amino, alcan C_{1-6} -sulfonilamino, grupo cíclico de 5 a 7 miembros, carboxilo, carbamoilo y alquilcarbonilo,

R^x es $-T-R^4$,

T es un enlace de valencia o una cadena de alquileo C_{1-4} y

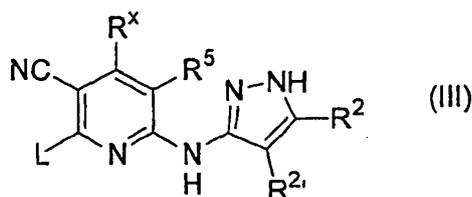
20 R^4 es -R, un átomo de halógeno, -OR o $-NR_2$ en donde R es un átomo de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo o R^x y R^5 se toman juntos para formar un compuesto cíclico de 5 a 7 miembros o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(2) El derivado de cianopiridina del punto (1) antes mencionado, en donde, en la fórmula (I) antes mencionada, T es un enlace de valencia, R^4 es alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mercapto, alquil C_{1-6} -tio, amino, alquil C_{1-6} -amino, alcanoil C_{2-6} -amino, alcan C_{1-6} -sulfonilamino, grupo cíclico de 5 a 7 miembros, carboxilo, carbamoilo y alquilcarbonilo y A es arilo o heteroarilo o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(3) El derivado de cianopiridina del punto (1) o (2) antes mencionados, en donde, en la fórmula (I) antes mencionada, R^4 es alquilo, fenilo, piridilo, piperidilo o tienilo y A es fenilo, piridilo o pirimidilo, en donde el fenilo, piridilo o pirimidilo están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mercapto, alquil C_{1-6} -tio, amino, alquil C_{1-6} -amino, alcanoil C_{2-6} -amino, alcan C_{1-6} -sulfonilamino, grupo cíclico de 5 a 7 miembros, carboxilo, carbamoilo y alquilcarbonilo o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(4) Un agente preventivo y/o terapéutico para el cáncer, que comprende un derivado de cianopiridina de los puntos (1)-(3) antes mencionados o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(5) Un derivado de cianopiridina representado por la siguiente fórmula (III)



en donde L es un átomo de halógeno y R², R^{2'}, R⁵ y R^X son como se definieron con anterioridad o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(6) El derivado de cianopiridina del punto (5) antes mencionados, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables:

- 5 nicotinonitrilo de 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilo,
 nicotinonitrilo de 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-fenilo,
 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(piridin-3-il)nicotinonitrilo,
 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-cloronicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo,
 10 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-isopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo
 2-cloro-4-etil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo,
 2-cloro-5-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 15 2-cloro-5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(3-morfolin-4-ilpropil)nicotinonitrilo,
 2-1-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)6,7-dihidro-5H-ciclopenta(c)piridin-4-carbonitrilo,
 2-cloro-4-metil-6-(5-(metiltio)-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-etoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo,
 20 2-cloro-4-(4-isobutilfenil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-4-isopropil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-metiltio-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-4-metil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo y

- 25 (7) Un inhibidor de aurora quinasa y/o polimerización de tubulina, que comprende, como un ingrediente activo, un derivado de cianopiridina de cualquiera de los puntos (1)-(4) antes mencionados o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Efecto de la invención

- 30 La presente invención puede proporcionar un fármaco terapéutico para cáncer, que comprende, como un ingrediente activo, una sustancia seleccionada del grupo que consisten en un derivado de cianopiridina representado por la fórmula mencionada anteriormente (I), una sal, un hidrato, un aducto de agua y un solvato farmacéuticamente aceptable.

Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se explica con detalle a continuación.

- 35 Cada sustituyente representado por la fórmula mencionada anteriormente (I) de la presente invención se define a continuación.

Los ejemplos del "átomo de halógeno" para R¹, R^{1'}, R³, R^{3'} o R⁵ incluyen un átomo de flúor.

Los ejemplos del "alquilo" para R¹, R^{1'}, R³, R^{3'} o R⁵ incluyen alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo etc.), y alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo) es particularmente preferible.

- 40 Los ejemplos del "alquilo" para R² o R^{2'} incluyen los similares al "alquilo" para el anteriormente mencionado R¹.

Los ejemplos del "alquiltio" para R^2 incluyen alquiltio donde el residuo alquilo es similar al "alquilo" para el anteriormente mencionado R^1 , tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio y similares.

Los ejemplos del "alcoxi" para R^2 incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

Los ejemplos de the "hidroxialquilo" para R^2 incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y similares.

5 Los ejemplos de the "carbamoilo" para R^2 incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similares.

Los ejemplos de the "alcanoilamino" para R^2 incluyen acetilamino, pivaloilamino y similares.

Los ejemplos de la "amina" para R^2 incluyen dimetilamina, dietilamina.

Los ejemplos del "compuesto cíclico de 5 a 7 miembros" formado por R^2 y $R^{2'}$ en combinación incluyen benceno, piridina, pirimidina, indol, pirrolidina, piperidina, morfolina, homopiperidina, tetrahidrotiofeno y similares.

10 Los ejemplos del "alquilo" para R^A incluyen los similares al "alquilo" para el anteriormente mencionado R^1 .

Los ejemplos del "arilo" para A incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares, se da preferencia a fenilo.

Los ejemplos del "heteroarilo" para A incluyen un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene además del átomo de carbono, una o dos clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno (por ejemplo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, benzotienilo, indolilo, quinazolilo, N-oxopiridilo, etc.).

15 El arilo y heteroarilo para A están opcionalmente sustituidos con sustituyentes adecuados. Los ejemplos del "sustituyente" incluyen el átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo C_{1-6} (metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo), haloalquilo (fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, etc.), ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} (metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ter-butoxi, etc.), mercapto, alquiltio C_{1-6} (metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio etc.), amino, alquil C_{1-6} amino (metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino etc.), alcanoil C_{1-6} amino (acetilamino, propionilamino etc.), alcanil C_{1-6} sulfonilamino (metansulfonilamino, etansulfonilamino, etc.), grupo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, etc.), carboxilo (metilcarboxilo, etilcarboxilo, etc.), carbamoilo (metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.), y alquilcarbonilo (metilcarbonilo, etilcarbonilo).

La "cadena alquilenol C_{1-4} " para T es un grupo divalente derivado de hidrocarburo saturado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metileno, etileno, propileno y similares.

30 Los ejemplos del "átomo de halógeno" para R_4 incluyen los similares al "átomo de halógeno" para el anteriormente mencionado R^1 .

Los ejemplos del "alquilo" para R incluyen los similares al "alquilo" para el anteriormente mencionado R^1 , se da preferencia a metilo y similares.

Los ejemplos del "arilo" para R incluyen los similares al "arilo" para el anteriormente mencionado A, se da preferencia a fenilo.

35 Los ejemplos del "heteroarilo" para R incluyen los similares al "heteroarilo" para el anteriormente mencionado A, se da preferencia a piridina y similares.

Los ejemplos del "heterociclo" para R incluyen un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene, además del átomo de carbono, una o dos clases de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno (por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina etc.).

40 En la fórmula (I), Y con preferencia es NH o S, y es con particular preferencia NH.

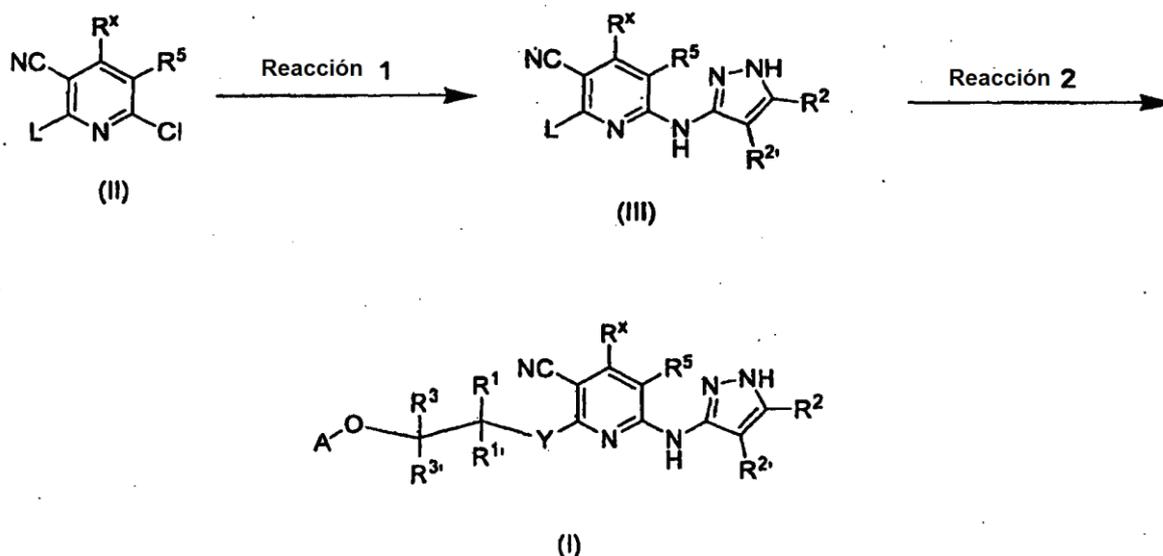
Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido con ácido inorgánico o ácido orgánico.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I) puede presentar como aducto de agua, un hidrato o un solvato y tal aducto de agua, hidrato y solvato también están comprendidos en la presente invención.

45 Una forma ópticamente activa del compuesto de la fórmula (I) también está comprendida en la presente invención.

El compuesto de la presente invención comprendido en la fórmula (I) se puede sintetizar por los siguientes métodos.

En el siguiente esquema de reacción, cada símbolo es como se definió anteriormente a menos que se especifique de otro modo.



Como material de partida de producción del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se utiliza un derivado de 2,6-dihalo-3-cianopiridina de la fórmula (II). El compuesto de partida se puede producir por un método conocido. ((1) J. Org. Chem., Vol. 25, p560 (2) JP-A-49-62477 (3) Bioorg Med Chem Lett, 11(2001) p475 (4) J. Org: Chem., 44(1979) p2693). Alternativamente, el compuesto se puede sintetizar fácilmente mediante la reacción del correspondiente β -cetoéster con 2-cianoacetamida en presencia de DBU (diazabicyclo[5,4,0]undeceno), y el tratamiento térmico del precipitado con dicloruro fenilfosfónico. En la reacción 1, un compuesto de la fórmula (II) y un derivado de 3-aminopirazol se hacen reaccionar en presencia de una base en un solvente adecuado a temperatura ambiente o después del calentamiento para dar un compuesto de la fórmula (III). Cuando la base está ausente, la reacción procede térmicamente mediante la elevación de la temperatura de reacción, con lo que se puede obtener el compuesto (III).

La base mencionada anteriormente no está particularmente limitado siempre que pueda acelerar la reacción, y se pueden usar amina terciaria, alcóxido de metal tal como ter-butóxido de potasio y similares, diazabicyclo[5,4,0]undecano, amidina, guanidina, hidruro metálico tal como hidruro de sodio y fluoruro de metal, tal como fluoruro de potasio y similares, un fluoruro de metal que porta un sólido y similares pueden ser utilizados. Particularmente, es preferible amina terciaria (trietilamina, base de Hunig).

La cantidad de base para añadir es generalmente 0,1 - 30 equivalentes, con preferencia 1 - 10 equivalentes, con respecto al compuesto.

Si bien el solvente para usar en la reacción no está limitado siempre que no inhiba la reacción, con preferencia tetrahidrofurano (de aquí en adelante denominado como THF), dimetil sulfóxido (de aquí en adelante denominado como DMSO), 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (de aquí en adelante denominado como DMF) y similares.

La temperatura de reacción de esta reacción es generalmente de 20°C a 200°C, con preferencia de 80°C a 150°C.

Si bien el tiempo de reacción varía de acuerdo con la temperatura o la clase del solvente, generalmente es 30 min - 8 hr.

La reacción similar procede con un compuesto donde el nitrógeno de pirazol del compuesto de la fórmula (III) se ha protegido con un grupo protector general, mediante el cual se puede obtener el correspondiente compuesto protegido de la fórmula (III), que posteriormente se puede desproteger para proporcionar también un compuesto de la fórmula (III).

Después de la terminación de la reacción mencionada anteriormente, el producto objetivo de cada reacción se puede obtener de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra, o cuando un sólido está presente, el sólido se extrae por filtración según sea apropiado y la solución se añade a agua básica o neutra para permitir la cristalización, mediante el cual se puede obtener el producto objetivo. Cuando el producto objetivo no cristaliza, el producto objetivo se puede obtener por lavado con un solvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, cloroformo) inmiscible con agua, separación de una capa orgánica que contiene el producto objetivo, secado de la capa sobre sulfato de magnesio anhidro etc. y evaporación del solvente.

Cuando sea necesario, el compuesto presente obtenido se puede purificar adicionalmente por un método convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, lavado con solvente, cromatografía y similares.

5 En la reacción 2, un compuesto de la fórmula (III) y un derivado del tiol se hacen reaccionar en presencia de una base en un solvente adecuado después del calentamiento para dar un compuesto de la fórmula (I). Cuando la base está ausente, la reacción procede térmicamente mediante la elevación de la temperatura de reacción, con lo que se puede obtener el compuesto (I).

10 La base mencionada anteriormente no está particularmente limitado siempre que pueda acelerar la reacción, y se pueden usar amina terciaria, alcóxido de metal tal como ter-butóxido de potasio y similares, diazabicyclo[5,4,0]undecano, amidina, guanidina, hidruro metálico tal como hidruro de sodio y similares, hidrógenocarbonato de sodio y similares. Se prefiere particularmente bicarbonato de sodio.

La cantidad de base para añadir es generalmente 0,1 - 30 equivalentes, con preferencia 1 - 10 equivalentes, con respecto al compuesto.

Si bien el solvente para usar en la reacción no está limitado siempre que no inhiba la reacción, it is con preferencia THF, DMSO, 1,4-dioxano, DMF y similares.

15 La temperatura de reacción de esta reacción es generalmente de 60°C a 200°C, con preferencia de 80°C a 150°C.

Si bien el tiempo de reacción varía de acuerdo con la temperatura o la clase del solvente, es generalmente 1 hr - 100 hr.

20 La reacción similar procede con un compuesto donde el nitrógeno de pirazol del compuesto de la fórmula (III) se ha protegido con un grupo protector general, mediante el cual se puede obtener el correspondiente compuesto protegido de la fórmula (I), que posteriormente se puede desproteger para proporcionar también un compuesto de la fórmula (I).

25 Después de la terminación de la reacción mencionada anteriormente, el producto objetivo de cada reacción se puede obtener de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra, o cuando un sólido está presente, el sólido se extrae por filtración según sea apropiado y la solución se añade al para permitir la cristalización, mediante el cual se puede obtener el producto objetivo. Cuando el producto objetivo no cristaliza, el producto objetivo se puede obtener por lavado con un solvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, cloroformo) inmiscible con agua, separación de una capa orgánica que contiene el producto objetivo, secado de la capa sobre sulfato de magnesio anhidro etc. y evaporación del solvente..

30 El derivado de cianopiridina de la fórmula (I) de la presente invención producido de esta manera se puede obtener en cualquier pureza mediante la aplicación de un medio de separación y purificación conocidos según sea apropiado, por ejemplo, concentración, extracción, cromatografía, reprecipitación, recristalización y similares.

Una sal, un hidrato y un solvato del derivado de cianopiridina de la fórmula (I) se puede producir a partir del derivado de cianopiridina por un método conocido.

35 El compuesto de la fórmula (I) obtenido por el método mencionado anteriormente, o una sal, hidrato, aducto de agua o solvato de este farmacéuticamente aceptable tiene una fuerte acción inhibidora de aurora quinasa y/o la acción inhibidora de la polimerización de tubulina, así como una acción anti-cáncer, y es útil como un fármaco profiláctico y/o terapéutico para el cáncer.

40 El compuesto de la presente invención, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de este son de baja toxicidad y se pueden utilizar de forma segura. La dosis de este se puede determinar apropiadamente de acuerdo con las condiciones de los pacientes tales como edad, estado general, peso corporal y similares, y cuando un agente farmacéutico es para administrar simultáneamente, de las condiciones tales como clase de esta, frecuencia de administración y similares o la propiedad del efecto deseado y similares. En general, una dosis diaria del ingrediente activo es 0,5 a 300 mg/kg de peso corporal, generalmente de 1 - 30 mg/kg de peso corporal, que se puede administrar en una o más porciones por día.

45 Cuando se utiliza el compuesto de la presente invención como un agente farmacéutico, con preferencia se formula y administra una composición farmacéutica que contiene el ingrediente activo mencionado anteriormente y uno o más tipos de aditivos para la preparación.

50 Los ejemplos de la composición farmacéutica adecuada para la administración incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, elixires y similares, y los ejemplos de la composición farmacéutica adecuada para la administración parenteral incluyen la composición farmacéutica líquida estéril tal como soluciones, suspensiones y similares.

La clase de aditivos para la formulación para usar para la preparación de una composición farmacéutica no está particularmente limitada, y se pueden seleccionar aditivos apropiados para la obtención de la preparación de

acuerdo con diversas formas de la composición farmacéutica. Los aditivos para la formulación pueden ser sólidos o líquidos y, por ejemplo, se pueden usar portador sólido, portador líquido y similares. Los ejemplos del portador sólido incluyen cápsulas de tipo gelatina generales. Por otra parte, por ejemplo, el ingrediente activo se puede formar en comprimidos junto con uno o más tipos de aditivos para la formulación o sin el uso de un aditivo para la formulación, o se puede preparar como un polvo y encapsular. Dicha cápsula, comprimido y polvo generalmente pueden contener el ingrediente activo en una proporción de 5 - 95% en peso, con preferencia de 5 - 90% en peso, con relación al peso total de la preparación, y una forma unitaria de administración con preferencia contiene 5 a 500 mg, con preferencia 25 a 250 mg, del ingrediente activo. Como portador líquido, se puede usar agua, o aceite de animal o vegetal tal como petróleo, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, o aceite sintético y similares.

En general, por otra parte, solución salina, solución de dextrosa o sacarosa relacionada, y glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y similares son preferibles como un vehículo líquido. Particularmente, se puede preparar una inyección usando solución salina para contener generalmente de 0,5 - 20%, con preferencia 1 - 10% en peso, del ingrediente activo.

15 [Ejemplos]

La presente invención se explica con más detalle a continuación con referencia a los Ejemplos y Ejemplos farmacológicos experimentales, que no se deben interpretar como limitativos.

El desplazamiento químico de ^1H -RMN se expresó como valor delta relativo (δ) en partes por millón (ppm) utilizando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Para la constante de acoplamiento, la multiplicidad obvia se muestra utilizando s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), dd (doble doblete), br s (singlete ancho) y similares en hertz (Hz). La cromatografía de capa fina se realizó utilizando gel de sílice fabricado por Merck, y la cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice fabricado por Fuji Silysia Chemical.

Además, la solución orgánica en la extracción se secó sobre sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio anhidro, a menos que se especifique lo contrario.

25 (Ejemplo de referencia 1) Síntesis de 2,6-dicloro-4-fenilnicotinonitrilo

A una suspensión de 3-oxo-3-fenil-propionato de etilo (18 g: 94 mmol) y 2-cianoacetamida (7,9 g: 94 mmol) en 2-propanol se añadió diazabicyclo[5,4,0]undeceno (de ahora en más en la presente mencionado como DBU, 14 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 hr, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió solución de ácido clorhídrico (140 mL) y la sustancia insoluble se filtró para dar un sólido (9,4 g). Esto se disolvió en dicloruro fenilfosfónico (150 mL) y la mezcla se calentó a 182 °C durante 4,5 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua fría (700 mL). La sustancia insoluble se recolectó por filtración, se secó y se disolvió en una solución de cloroformo:etanol (1 L, 1:1). La solución se trató con carbón activado y se concentró y el residuo obtenido se cristalizó en etanol para dar 2,6-dicloro-4-fenilnicotinonitrilo (10,7 g, rendimiento: 28%).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 3H)

35 (Ejemplo de referencia 2) Síntesis de 2',6'-dicloro-3,4'-bipiridin-3'-carbonitrilo

A una solución de 3-oxo-3-piridin-3-il-propionato de etilo (10,5 g, 54 mmol) y 2-cianoacetamida (6 g, 65 mmol) en etanol se añadió DBU (9 mL, 60 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 hr. La sustancia insoluble se recolectó por filtración para dar un sólido (5,8 g). 4,65 g de ello se disolvió en dicloruro fenilfosfónico a 180 °C y la mezcla se trató durante 3 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua fría (600 mL). Esta mezcla se neutralizó con solución 1 N de hidróxido de sodio y la sustancia insoluble se recolectó por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y el extracto se concentró hasta sequedad. El sólido obtenido y la sustancia insoluble anterior se combinaron y se disolvieron en metanol. La solución se trató con carbón activado y se concentró para dar 2',6'-dicloro-3,4'-bipiridin-3'-carbonitrilo (2,44 g).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,86 (s, 1H), 8,77 (tipo d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (tipo t, 1H)

45 (Ejemplo de referencia 3) Síntesis de 2,6-dicloro-4-(2-tienil)nicotinonitrilo

A una solución de 3-oxo-3-(2-tienil)propionato de etilo (87 g, 390 mmol) y 2-cianoacetamida (34 g, 410 mmol) en etanol se añadió lentamente hidróxido de potasio (22 g) con agitación bajo calentamiento. La mezcla se calentó a reflujo durante 72 hr y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y la sustancia insoluble se recolectó por filtración para dar un sólido (43 g). Este sólido se añadió lentamente al dicloruro fenilfosfónico y la mezcla se trató a 180 °C durante 5 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua fría. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, se lavó bien con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se secó y se disolvió en cloroformo. La solución se trató con carbón activado y se concentró y el residuo se cristalizó en mezcla de 2-propanol:acetato de etilo para dar 2,6-dicloro-4-(2-tienil)nicotinonitrilo (8,6 g).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,1-8,0 (m, 3H), 7,33 (t, 1H)

(Ejemplo de referencia 4) Síntesis de 2,6-dicloro-4-ciclopropil-nicotinonitrilo

A una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropionato de etilo (99 g, 635 mmol) y 2-cianoacetamida (54 g, 635 mmol) en 2-propanol se añadió DBU (95 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 58 hr, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico 1 N (1 L). La sustancia insoluble resultante se recolectó por filtración (sólido A). 3,48 g de ello se añadió a dicloruro fenilfosfónico y la mezcla se trató a 130 °C durante 10 hr. La sustancia insoluble se recolectó por filtración y se lavó con etanol para dar 2,6-dicloro-4-ciclopropil-nicotinonitrilo (1,4 g).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,30 (s, 1H), 2,2-2,1(m, 1H), 1,32-1,26, 1,14-1,10 (cada m, cada 2H)

(Ejemplo de referencia 5) Síntesis de 2,6-dicloro-4-(3-(morfolin-4-il)propil)nicotinonitrilo

El sólido A (11 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 4 se trató con dicloruro fenilfosfónico (150 mL) a 180 °C durante 22 hr y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua fría. La sustancia insoluble arcillosa se recolectó por filtración y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido (2,6-dicloro-4-(3-cloropropil)nicotinonitrilo) (8 g). 1 g de ello se disolvió en diclorometano y la solución se hizo reaccionar con morfolina (0,4 mL) en presencia de trietilamina (de ahora en más mencionado en la presente como TEA, 1,22 mL). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2,6-dicloro-4-(3-(morfolin-4-il)propil)nicotinonitrilo (740 mg) en forma de cristales blancos.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,82 (s, 1H), 3,7-3,6 (m, 10H), 2,76 (dd, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H)

(Ejemplo de referencia 6) Síntesis de 4-(2,6-dicloro-3-cianopiridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (104 g, 349 mmol) y 2-cianoacetamida (29,3 g, 349 mmol) en etanol (600 mL) se añadió hidróxido de potasio (23 g, 349 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 27 hr. La sustancia insoluble se recolectó por filtración para dar un sólido (48,7 g). 6,5 g de ello se añadió a dicloruro fenilfosfónico (65 mL) y la mezcla se trató a 140 °C durante 21 hr y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Acetato de etilo (450 ml) se añadió. La sustancia insoluble resultante en este proceso se recolectó por filtración para dar un sólido (3,27 g) con contenido de 2,6-dicloro-(4-piperidin-4-il)nicotinonitrilo crudo. Este sólido se disolvió en diclorometano (80 ml), se añadieron TEA (4,8 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (3,7 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 hr. Acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-(2,6-dicloro-3-cianopiridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2,3 g).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,25 (s, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H) 2,85 (t, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 4H), 1,47 (s, 9H)

(Ejemplo de referencia 7) Síntesis de diclorhidrato de 2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etilamina

A una solución de N-(2-hidroxi)etil)carbamato de ter-butilo (49,9 g, 310 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (42 g, 340 mmol) en diclorometano (500 mL) se añadió lentamente cloruro de tosilo (59 g, 310 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 15 hr, se lavó con agua y salmuera saturada y se concentró para dar 2-((ter-butoxicarbonil)amino)etil 4-metil bencensulfonato (98 g). 66 g (209 mmol) de ello se disolvió en DMF (500 mL), se añadieron 5-hidroxi-2-metilpiridina (22,8 g, 209 mmol) y carbonato de cesio (102 g, 314 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró para dar cristales (35 g). Los cristales se lavaron con éter ter-butil-metilico para dar 2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)carbamato de ter-butilo (24,5 g) en forma de cristales blancos. Los cristales se trataron con solución 2 N de HCl/dioxano (140 ml) a temperatura ambiente y la sustancia insoluble obtenida se recolectó por filtración para dar el compuesto objeto de diclorhidrato de 2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etilamina (17,6 g).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,49 (d, 1H), 8,42 (br-s, 2H), 8,05 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,23-3,13 (m, 2H)

(Ejemplo de referencia 8) Síntesis de clorhidrato de 3-(2-aminoetoxi)benzonitrilo

Usando 4-metilbencensulfonato de 2-((ter-butoxicarbonil)amino)etilo (4 g, 12,7 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 7 y 3-cianofenol en vez de 5-hidroxi-2-metilpiridina en el Ejemplo de referencia 7, se obtuvo clorhidrato de 3-(2-aminoetoxi)benzonitrilo (0,75 g). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,23 (br-s, 3H), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,19 (t, 2H)

IR (puro): 2905, 2225, 1595 cm⁻¹

[Ejemplo de síntesis del material de partida 1] 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo

2,6-Dicloro-4-metilnicotinonitrilo (38,2 g, 204 mmol), 3-amino-5-metilpirazol (23,8 g, 245 mmol), yoduro de potasio (34 g) y TEA (34 ml) se disolvieron en DMF (400 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 hr.

Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada (3 L) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recolectó por filtración usando embudo de Buechner para dar un sólido (98 g). Este sólido se disolvió en DMF (500 ml) y NaOH acuoso 0,5 N (1 L) se añadió lentamente. El residuo se filtró usando embudo de KIRIYAMA y el producto filtrado se lavó con metanol (300 ml). El producto filtrado era de 38 g. Este producto filtrado se lavó por suspensión en un disolvente mixto de acetato de etilo (400 ml)-metanol (80 ml) bajo calentamiento durante 3 hr y se recolectó por filtración para dar el producto deseado de 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (de ahora en más en la presente mencionado como compuesto A, 15,3 g, rendimiento: 31%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,08 (1H, s), 10,25 (1H, s), 7,15 (1H, br-s), 6,04 (1H, br-s), 2,40 (3H, s), 2,26 (3H, s).

m/z = 248 (M+H)

[Ejemplo de síntesis del material de partida 2] 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-fenilnicotinonitrilo

Usando 2,6-dicloro-4-fenilnicotinonitrilo y de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis del material de partida 1, se obtuvo 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-fenilnicotinonitrilo (de ahora en más en la presente mencionado como compuesto B).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,13 (1H, s), 10,59 (1H, s), 7,70-7,40 (5H, m), 6,05 (1H, br-s), 2,20 (3H, s).

[Ejemplo de síntesis del material de partida 3] 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo

Usando 2,6-dicloro-4-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo y de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis del material de partida 1, se obtuvo 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo (de ahora en más en la presente mencionado como compuesto C).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,12 (1H, s), 10,41 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,11 (2H, d), 6,10 (1H, br-s), 3,84 (3H, s), 2,22 (3H, s).

[Ejemplo de síntesis del material de partida 4] 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(piridin-3-il)nicotinonitrilo

Usando 2,6-dicloro-4-(piridin-3-il)-3-nicotinonitrilo y de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis del material de partida 1, se obtuvo 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(piridin-3-il)nicotinonitrilo (de ahora en más en la presente mencionado como compuesto D).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,12 (1H, s), 10,56 (1H, s), 8,76 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,10-7,90 (1H, m), 7,70-7,40 (1H, m), 6,13 (1H, br-s), 2,33 (3H, s).

[Ejemplo de síntesis del material de partida 5] 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-nicotinonitrilo

Usando 2,6-dicloronicotinonitrilo y de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis del material de partida 1, se obtuvo 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-nicotinonitrilo (de ahora en más en la presente mencionado como compuesto E).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,12 (1H, s), 10,40 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,28 (1H, br-s), 6,11 (1H, br-s) 2,22 (3H, s).

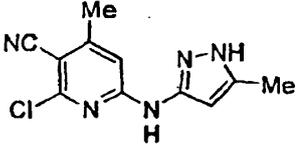
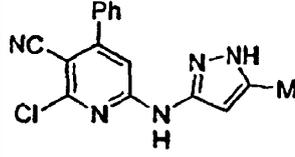
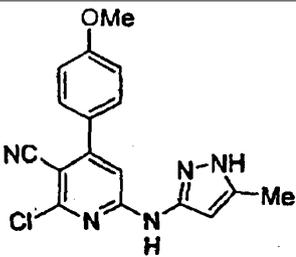
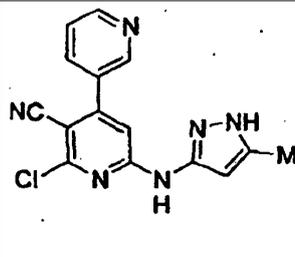
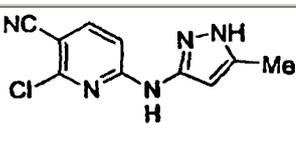
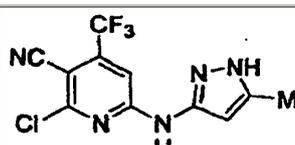
[Ejemplo de síntesis del material de partida 6] 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo

Usando 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo y de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis del material de partida 1, se obtuvo 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo (de ahora en más en la presente mencionado como compuesto F).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,31 (1H, s), 11,04 (1H, s), 7,22 (1H, br-s), 6,46 (1H, br-s), 2,36 (3H, s).

Los compuestos de síntesis del material de partida 1-6 se muestran en las siguiente tablas.

[Tabla 1]

Ejemplo de síntesis del material de partida 1		Ejemplo de síntesis del material de partida 2	
Ejemplo de síntesis del material de partida 3		Ejemplo de síntesis del material de partida 4	
Ejemplo de síntesis del material de partida 5		Ejemplo de síntesis del material de partida 6	

Además, se sintetizaron los siguientes compuestos del material de partida de la misma manera.

Ejemplo de síntesis del material de partida 7: 2-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo

5 Ejemplo de síntesis del material de partida 8: 2-cloro-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 9: 2-cloro-4-(3-metoxifenil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 10: 2-cloro-4-(2-metoxifenil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 11: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

10 Ejemplo de síntesis del material de partida 12: 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(2-tienil)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 13: 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(3-metil-2-tienil)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 14: 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(5-metil-2-tienil)nicotinonitrilo

15 Ejemplo de síntesis del material de partida 15: 2-cloro-4-(4-isopropiloxifenil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 16: 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 17: 2-cloro-6-(5-isopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 18: 2-cloro-4-etil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

20 Ejemplo de síntesis del material de partida 19: 2-cloro-6-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 20: 2-cloro-5-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 21: 2-cloro-5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 22: 2-cloro-4-ciclopropil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

25 Ejemplo de síntesis del material de partida 23: 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(3-(morfolin-4-il)propil)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 24: 2-1-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta(c)piridin-4-carbonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 25: 2-cloro-4-metil-6-(5-(metiltio)-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 26: 2-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

5 Ejemplo de síntesis del material de partida 27: 4-(2-cloro-3-ciano-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 28: 2-cloro-6-(5-etoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 29: 2-cloro-4-(4-isobutilfenil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 30: 2-cloro-4-isopropil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

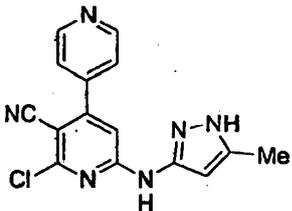
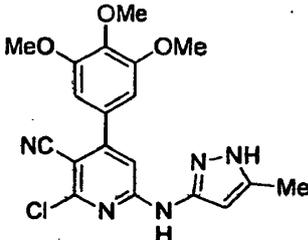
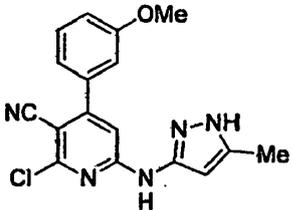
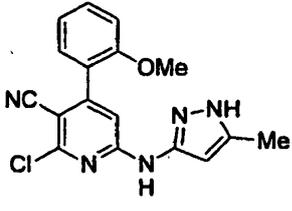
10 Ejemplo de síntesis del material de partida 31: 2-cloro-6-(5-metiltio-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

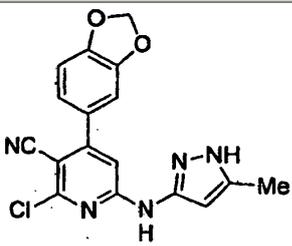
Ejemplo de síntesis del material de partida 32: 2-cloro-4-metil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de síntesis del material de partida 33: 4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

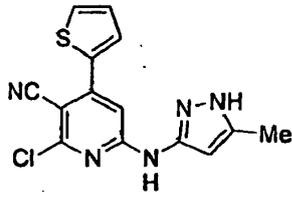
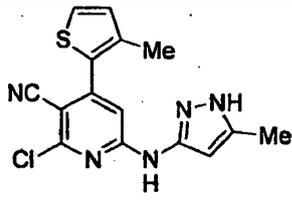
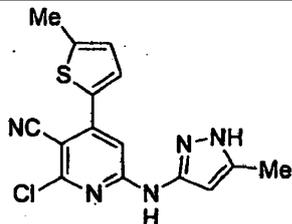
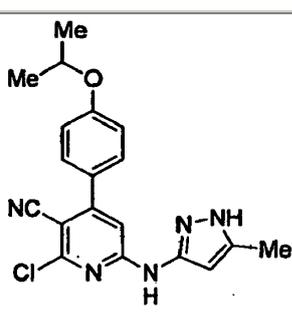
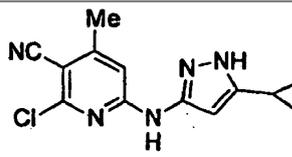
Los ejemplos de síntesis del material de partida 7-33 se muestran en las siguiente tablas.

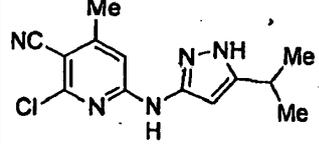
15 [Tabla 2]

	Compuesto	RMN (ppm)
Ejemplo de síntesis del material de partida 7		12,15 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,75 (d, 2H), 7,66 (d, 2H) 6,14 (br-s, 1H), 2,27 (s, 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 8		12,15 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 6,95 (br-s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,68 (br-s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,75 (s, 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 9		12,13 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,14-7,11 (m, 3H), 6,2-5,7 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 10		12,11 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,4-5,6 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (s, 3H)

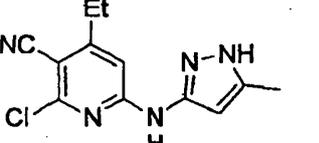
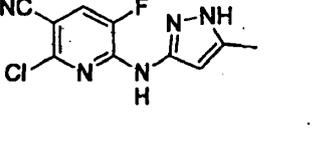
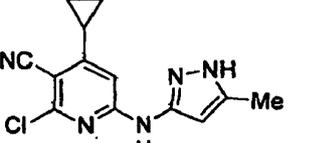
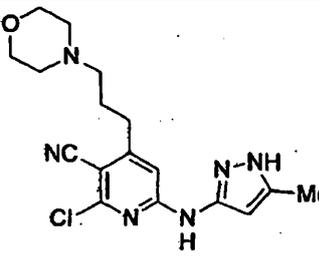
	Compuesto	RMN (ppm)
Ejemplo de síntesis del material de partida 11		12,12 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,2-7,0 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 1,97 (s, 3H)

[Tabla 3]

Ejemplo de síntesis del material de partida 12		12,17 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,06 (br-s, 1H), 2,20 (s, 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 13		12,14 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 2,21-2,20 (cada s, cada 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 14		12,15 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,02 (br-s, 1H), 2,52-2,20 (cada s, cada 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 15		8,09 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,60 (dt, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,37-1,35 (cada s, cada 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 16		12,14 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,21 (br-s, 1H), 5,96 (br-s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)

Ejemplo de síntesis del material de partida 17		12,14 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,24 (br-s, 1H), 6,05 (br-s, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,22 (d, 6H)
--	---	--

[Tabla 4]

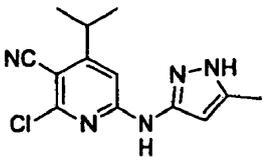
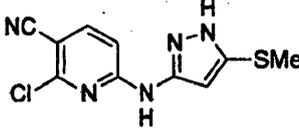
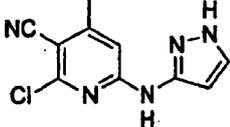
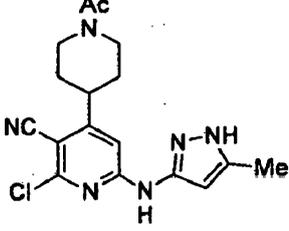
Ejemplo de síntesis del material de partida 18		12,10 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,21 (br-s, 1H), 6,06 (br-s, 1H), 2,67 (q, 2H), 2,19 (s, 1H), 1,71 (t, 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 19		12,13 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,20 (br-s, 1H), 6,08 (br-s, 1H), 2,59 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,19 (t, 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 20		12,86 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H),
Ejemplo de síntesis del material de partida 21		12,02 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,22 (s, 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 22		12,07 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 6,90 (br-s, 1H), 6,01 (br-s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,3-1,1 (m, 2H), 0,8-0,6 (m, 2H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 23		11,06 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,93 (br-s, 1H), 3,7-3,4 (m, 8H), 2,97 (q, 2H), 2,68 (t, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,80 (t, 2H)

[Tabla 5]

Ejemplo de síntesis material de partida 24		12,12 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,94 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H)
Ejemplo de síntesis material de partida 25		12,66 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,10 (br-s, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,47,2,36 (cada s, cada 3H)
Ejemplo de síntesis material de partida 26		12,17 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,28 (br-s, 1H), 6,00 (br-s, 1H), 1,89 (m, 1H) 0,93 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)
Ejemplo de síntesis material de partida 27		12,10 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 6,05 (br-s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,6-2,8 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)
Ejemplo de síntesis material de partida 28		12,00 (s, 0,67H), 11,56 (s, 0,33H), 10,29 (s, 1H), 7,27 (br-s, 0,67H), 6,68 (br-s, 0,33H), 5,62 (br-s, 1H), 4,15-4,00 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,40-1,10 (m, 3H)

[Tabla 6]

Ejemplo de síntesis del material de partida 29		12,11 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,6-5,8 (m, 1H), 2,6-2,4 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 0,88, 0,86(cada s, cada 3H)
--	--	---

Ejemplo de síntesis del material de partida 30		12,10 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,30 (br-s, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,22-1,20 (cada s, cada 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 31		12,70 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,30-7,10 (br-s, 1H), 6,39 (br-s, 1H), 2,47 (s, 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 32		12,42 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,184 (br-s, 1H), 6,32 (br-s, 1H), 2,38 (s, 3H)
Ejemplo de síntesis del material de partida 33		12,13 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,34 (br-s, 1H), 6,04 (br-s, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,92 (t, 1H), 2,60 (t, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,0-1,7 (m, 2H), 1,6-1,3 (m, 2H)

[Ejemplo 1]

5 El Compuesto B (300 mg, 972 μ mol), 2-fenoxietilamina (254 μ l) e hidrógeno-carbonato de sodio (817 mg) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-fenoxietilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-fenilnicotinonitrilo (130 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,87 (1H, br-s), 9,69 (1H, br-s), 7,50 (5H, m), 7,28 (2H, t), 6,97-6,93 (4H, m), 6,38 (1H, br-s), 6,25 (1H, br-s), 4,18 (2H, t), 3,82 (2H, q), 2,06 (3H, s).

10 **[Ejemplo 2]**

15 El compuesto A (400 mg, 1,63 mmol), 2-fenoxietilamina (638 μ l) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,37 g) se añadieron a DMSO (12 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-fenoxietilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (66 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,84 (1H, br-s), 9,48 (1H, br-s), 7,27 (2H, t), 6,95-6,90 (3H, m), 6,79 (1H, br-s), 6,31-6,15 (2H, m), 4,12 (2H, t), 3,75 (2H, q), 2,19 (3H, s), 2,04 (3H, s).

m/z = 349 (M+H)

[Ejemplo de referencia 3]

20 El Compuesto F (300 mg, 1,00 mmol), 2-fenoxietilamina (261 μ l) e hidrógeno-carbonato de sodio (837 mg) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, el sistema de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-fenoxietilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-trifluorometilnicotinonitrilo (80 mg). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,04 (1H, br-s), 10,23 (1H, br-s), 7,38 (1H, br-s), 7,27 (2H, t), 6,98-6,91 (3H, m), 6,52-6,35 (2H, m), 4,15 (2H, t), 3,80 (2H, q), 2,06 (3H, s).

[Ejemplo de referencia 4]

El compuesto C (300 mg, 885 μmol), 2-fenoxietilamina (290 μl) e hidrógeno-carbonato de sodio (743 mg) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr.

5 Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-fenoxietilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo (87 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,87 (1H, br-s), 9,63 (1H, br-s), 7,45 (2H, d), 7,26 (2H, t), 7,06 (2H, d), 6,98-6,91 (3H, m), 6,88 (1H, br-s), 6,41 (1H, br-s), 6,25 (1H, br-s), 4,17 (2H, t), 3,82 (5H, m), 2,05 (3H, s).

[Ejemplo 5]

10 El compuesto A (300 mg, 1,22 mmol), clorhidrato de 2-(4-metoxifenoxi)etilamina (489 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,37 g) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de clorhidrato de 2-(2-(4-metoxifenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (98 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,06 (1H, br-s), 7,03 (1H, br-s), 6,88-6,81 (4H, m), 6,28 (1H, s), 6,23 (1H, s), 4,07 (2H, t), 3,75 (2H, q), 3,68 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,13 (3H, s).

[Ejemplo 6]

20 El compuesto D (150 mg, 483 μmol), 2-fenoxietilamina (127 μl) e hidrógeno-carbonato de sodio (400 mg) se añadieron a DMSO (3 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-fenoxietilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(piridin-3-il)nicotinonitrilo (82 mg).

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,06 (1H, br-s), 10,22 (1H, br-s), 8,72-8,69 (2H, m), 7,98 (1H, dd), 7,65 (1H, dd), 7,29-7,23 (2H, m), 6,96-6,90 (3H, m), 6,16 (1H, br-s), 4,23 (2H, t), 3,67 (2H, t), 2,22 (3H, s).

$m/z = 412$ (M+H)

[Ejemplo 7]

30 El compuesto A (400 mg, 1,63 mmol), 2-(piridin-2-iloxi)etilamina (674 μl) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,37 g) se añadieron a DMSO (12 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de diclorhidrato de 2-(2-(piridin-2-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (68 mg).

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,33 (1H, br-s), 8,15 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,21 (1H, br-s), 6,98 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,31 (1H, s), 6,23 (1H, s), 4,45 (2H, t), 3,78 (2H, t), 2,24 (3H, s), 2,18 (3H, s).

[Ejemplo 8]

40 El compuesto A (400 mg, 1,63 mmol), clorhidrato de 2-(2-metoxifenoxi)etilamina (1,10 g) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,37 g) se añadieron a DMSO (12 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-(2-metoxifenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (89 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,83 (1H, br-s), 10,06 (1H, br-s), 6,98-6,82 (4H, m), 6,72 (1H, br-s), 6,25 (1H, br-s), 6,19 (1H, br-s), 4,11 (2H, t), 3,76 (5H, m), 2,19 (3H, s), 2,05 (3H, s). $m/z = 379$ (M+H)

[Ejemplo 9]

45 El compuesto A (1,53 g, 6,25 mmol), clorhidrato de 2-(3-fluorofenoxi)etilamina (1,79 g) e hidrógeno-carbonato de sodio (5,25 g) se añadieron a DMSO (30 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice.

Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de clorhidrato de 2-(2-(3-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (308 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,90 (1H, s), 7,28 (1H, dd), 6,98 (1H, br-s), 6,83-6,72 (3H, m), 6,25 (1H, s), 6,24 (1H, s), 4,15 (2H, t), 3,76 (2H, t), 2,22 (3H, s), 2,11 (3H, s). m/z = 367 (M+H)

5 [Ejemplo 10]

El compuesto A (200 mg, 813 μmol), clorhidrato de 2-(4-fluorofenoxi)etilamina (466 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (683 mg) se añadieron a DMSO (6 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (38 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,84 (1H, s), 9,47 (1H, s), 7,09 (1H, t), 6,98-6,94 (2H, m), 6,78 (1H, br-s), 6,32-6,10 (2H, m), 4,10 (2H, t), 3,74 (2H, q), 2,19 (3H, s), 2,06 (3H, s).

[Ejemplo 11]

El compuesto A (400 mg, 1,63 mmol), 2-(piridin-4-iloxi)etilamina (540 μl) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,32 g) se añadieron a DMSO (12 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-(piridin-4-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (23 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,85 (1H, br-s), 9,48 (1H, br-s), 8,36 (2H, d), 6,97 (2H, d), 6,84 (1H, br-s), 6,26-6,45 (2H, m), 4,22 (2H, t), 3,76 (2H, q), 2,19 (3H, s), 2,05 (3H, s).

[Ejemplo 12]

El compuesto A (13 g, 53 mmol), 2-(piridin-3-iloxi)etilamina (11 g, 80 mmol) e hidrógeno-carbonato de sodio (45 g) se añadieron a DMSO (130 ml) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 20 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la sustancia insoluble se filtró (20 g). Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de diclorhidrato de 2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (15,5 g).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,94 (1H, br-s), 8,66 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 7,02 (1H, br-s), 6,26 (1H, s), 6,21 (1H, s), 4,40 (2H, t), 3,82 (2H, br-s), 2,22 (3H, s), 2,15 (3H, s). m/z = 350 (M+H)

[Ejemplo 13]

El compuesto A (300 mg, 1,22 mmol), clorhidrato de 2-(2-fluorofenoxi)etilamina (700 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,02 g) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de clorhidrato de 2-(2-(2-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (126 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,10 (1H, br-s), 7,22-7,10 (2H, m), 7,08 (1H, t), 7,06 (1H, br-s), 6,92 (1H, dd), 6,27 (1H, s), 6,24 (1H, s), 4,21 (2H, t), 3,80 (2H, t), 2,23 (3H, s), 2,13 (3H, s).

[Ejemplo 14]

El compuesto E (400 mg, 1,72 mmol), 2-fenoxietilamina (674 μl) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,44 g) se añadieron a DMSO (12 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-fenoxietilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (85 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,86 (1H, s), 9,59 (1H, br-s), 7,50 (1H, d), 7,27 (2H, t), 6,96-6,90 (3H, m), 6,90 (1H, br-s), 6,31 (1H, br-s), 6,24 (1H, br-s), 4,13 (2H, t), 3,76 (2H, q), 2,04 (3H, s).

[Ejemplo 15]

El compuesto E (400 mg, 1,72 mmol), clorhidrato de 2-(3-fluorofenoxi)etilamina (984 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,44 g) se añadieron a DMSO (12 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-(3-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (123 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,87 (1H, s), 9,59 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 6,91 (1H, br-s), 6,86-6,72 (3H, m), 6,32 (1H, br-s), 6,22 (1H, br-s), 4,16 (2H, t), 3,75 (2H, q), 2,06 (3H, s).

5 [Ejemplo 16]

El compuesto A (300 mg, 1,22 mmol), clorhidrato de 2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)etilamina (824 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,02 g) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (26 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,80 (1H, br-s), 9,47 (1H, br-s), 7,18 (1H, dd), 7,30 (1H, t), 6,96 (1H, dd), 6,94 (1H, br-s), 6,25 (1H, br-s), 6,19 (1H, br-s), 4,14 (2H, t), 3,73 (2H, q), 2,19 (3H, s), 2,07 (3H, s).

m/z = 401(M+H)

15 [Ejemplo 17]

El compuesto E (400 mg, 1,72 mmol), 2-(piridin-3-iloxi)etilamina (711 μl) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,44 g) se añadieron a DMSO (12 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (52 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,87 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,16 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 6,93 (1H, br-s), 6,32 (1H, br-s), 6,22 (1H, br-s), 4,22 (2H, t), 3,77 (2H, q), 2,04 (3H, s).

[Ejemplo 18]

El compuesto D (202 mg, 650 μmol), clorhidrato de 2-(3-fluorofenoxi)etilamina (357 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (540 mg) se añadieron a DMSO (3 ml) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 24 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (90 mg). Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de diclorhidrato de 2-(2-(3-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(piridin-3-il)nicotinonitrilo (22 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,49 (1H, br-s), 9,03 (1H, s), 8,93 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,03 (1H, dd), 7,50-7,20 (3H, m), 6,90-6,60 (3H, m), 6,45 (1H, s), 6,34 (1H, s), 4,18 (2H, t), 3,81 (2H, tipo t), 2,11 (3H, s).

[Ejemplo 19]

El compuesto E (400 mg, 1,72 mmol), clorhidrato de 2-(2-fluorofenoxi)etilamina (787 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,49 g) se añadieron a DMSO (12 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de clorhidrato de 2-(2-(2-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (51 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,96 (1H, br-s), 7,57 (1H, d), 7,22-7,14 (2H, m), 7,12-7,00 (2H, m), 6,96-6,90 (1H, m), 6,30 (1H, d), 6,27 (1H, s), 4,21 (2H, t), 3,79 (2H, t), 2,10 (3H, s).

[Ejemplo 20]

El compuesto A (300 mg, 1,22 mmol), clorhidrato de 2-(3,5-difluorofenoxi)etilamina (767 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,02 g) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de clorhidrato de 2-(2-(3,5-difluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (56 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,94 (1H, br-s), 6,98 (1H, br-s), 6,79-6,70 (3H, m), 6,24 (2H, s), 4,18 (2H, t), 3,76 (2H, t), 2,22 (3H, s), 2,13 (3H, s).

[Ejemplo 21]

El compuesto A (300 mg, 1,22 mmol), clorhidrato de 2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamina (549 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,02 g) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (88 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,85 (1H, s), 9,47 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 6,80 (1H, br-s), 6,25 (1H, br-s), 6,19 (1H, br-s), 4,16 (2H, t), 3,74 (2H, q), 2,38 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,05 (3H, s). m/z = 364 (M+H)

10 **[Ejemplo 22]**

El compuesto A (300 mg, 1,22 mmol), clorhidrato de 2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamina (547 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,02 g) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de diclorhidrato de 2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (87 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,01 (1H, br-s), 8,30 (1H, d), 8,15 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,10 (1H, br-s), 6,24 (1H, s), 6,21 (1H, s), 4,41 (2H, t), 3,83 (2H, br-s), 2,53 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,17 (3H, s).

m/z = 364 (M+H)

20 **[Ejemplo 23]**

El compuesto A (300 mg, 1,22 mmol), clorhidrato de 2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamina (584 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,02 g) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de diclorhidrato de 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (30 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,78 (1H, br-s), 8,01 (1H, d), 7,61 (1H, d), 6,99 (1H, br-s), 6,23 (1H, br-s), 6,15 (1H, s), 4,37 (2H, t), 3,79 (2H, br-s), 2,59 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,15 (3H, s).

[Ejemplo 24]

El compuesto A (200 mg, 813 μmol), 2-(2-clorofenoxi)etilamina (280 μl) e hidrógeno-carbonato de sodio (683 mg) se añadieron a DMSO (6 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de clorhidrato de 2-(2-(2-clorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo (18 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,97 (1H, br-s), 7,41 (1H, d), 7,25 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,00 (1H, br-s), 6,94 (1H, t), 6,24 (2H, br-s), 4,21 (2H, t), 3,80 (2H, br-s), 2,22 (3H, s), 2,09 (3H, s).

[Ejemplo 25]

El compuesto E (200 mg, 858 μmol), 2-(2-clorofenoxi)etilamina (295 μl) e hidrógeno-carbonato de sodio (721 mg) se añadieron a DMSO (6 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de clorhidrato de 2-(2-(2-clorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (50 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,04 (1H, br-s), 7,58 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,26 (1H, t), 7,17 (1H, d), 7,08 (1H, br-s), 6,95 (1H, t), 6,30 (1H, d), 6,27 (1H, br-s), 4,22 (2H, t), 3,81 (2H, br-s), 2,08 (3H, s).

[Ejemplo de referencia 26]

El compuesto C (200 mg, 589 mmol), 2-(2-clorofenoxi)etilamina (202 μl) e hidrógeno-carbonato de sodio (495 mg) se añadieron a DMSO (6 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y

se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de clorhidrato de 2-(2-(2-clorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo (12 mg).

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,74 (1H, br-s), 7,44 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,19 (1H, d), 7,07 (2H, d), 6,95 (1H, t), 6,90 (1H, br-s), 6,41 (1H, br-s), 6,24 (1H, br-s), 4,25 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,84 (2H, br-s), 2,07 (3H, s).

[Ejemplo 27]

10 El compuesto E (300 mg, 1,29 mmol), clorhidrato de 2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamina (577 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,08 g) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de diclorhidrato de 2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (79 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,92 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,06 (1H, br-s), 6,34 (1H, d), 6,21 (1H, s), 4,38 (2H, t), 3,81 (2H, br-s), 2,64 (3H, s), 2,14 (3H, s).

15 **[Ejemplo 28]**

20 El compuesto E (300 mg, 1,29 mmol), clorhidrato de 2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamina (577 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,08 g) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de diclorhidrato de 2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (34 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,96 (1H, br-s), 8,28 (1H, d), 8,14 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,12 (1H, br-s), 6,32 (1H, d), 6,21 (1H, s), 4,42 (2H, t), 3,84 (2H, br-s), 2,54 (3H, s), 2,16 (3H, s).

[Ejemplo 29]

25 El compuesto E (250 mg, 1,07 mmol), clorhidrato de 2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamina (512 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (901 mg) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo. Esto se convirtió en clorhidrato para dar el compuesto objeto de diclorhidrato de 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (20 mg).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,78 (1H, br-s), 8,12 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,10 (1H, br-s), 6,29 (1H, d), 6,14 (1H, s), 4,43 (2H, t), 3,93 (2H, br-s), 2,61 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,23 (3H, s).

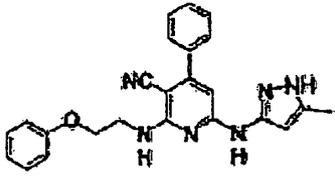
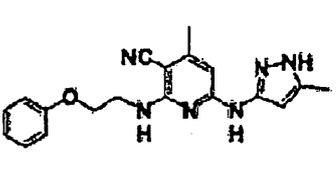
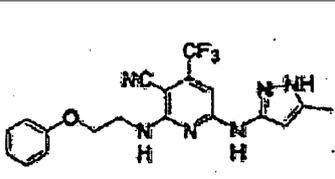
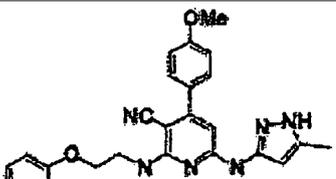
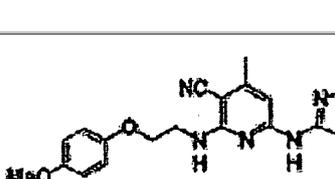
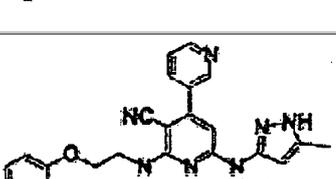
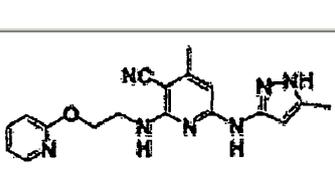
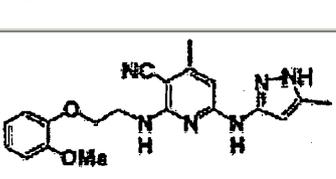
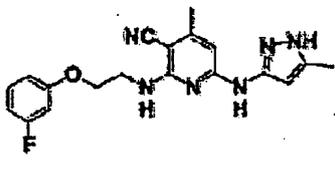
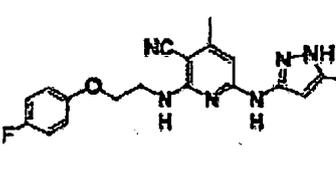
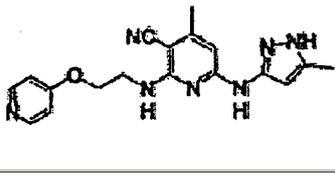
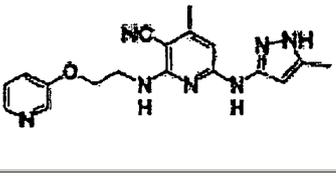
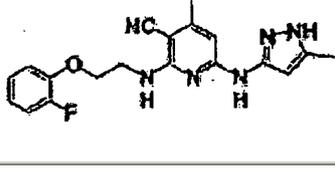
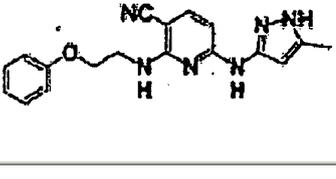
[Ejemplo 30]

35 El compuesto E (272 mg, 1,17 mmol), clorhidrato de 2-(4-trifluorometoxifenoxi)etilamina (450 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (983 mg) se añadieron a DMSO (8 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 27 hr. Después de agitar, el sistema de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se concentró y el residuo se lavó por suspensión en acetato de etilo para dar el compuesto objeto de 2-(2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo (38 mg).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,87 (1H, br-s), 7,55 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,05 (1H, br-s), 7,04 (2H, d), 6,30 (1H, d), 6,25 (1H, br-s), 4,17 (2H, t), 3,77 (2H, br-s), 2,06 (3H, s).

Las fórmulas estructurales de los respectivos compuestos de ejemplo 1-30 se muestran en las siguiente tablas.

[Tabla 7]

Ejemplo 1		Ejemplo 2	
Ejemplo referencia 3	de 	Ejemplo referencia 4	de 
Ejemplo 5		Ejemplo 6	
Ejemplo 7		Ejemplo 8	
Ejemplo 9		Ejemplo 10	
Ejemplo 11		Ejemplo 12	
Ejemplo 13		Ejemplo 14	

[Tabla 8]

Ejemplo 15		Ejemplo 16	
Ejemplo 17		Ejemplo 18	
Ejemplo 19		Ejemplo 20	
Ejemplo 21		Ejemplo 22	
Ejemplo 23		Ejemplo 24	
Ejemplo 25		Ejemplo de referencia 26	
Ejemplo 27		Ejemplo 28	
Ejemplo 29		Ejemplo de referencia 30	

Los compuestos descritos más abajo se sintetizaron de la siguiente manera.

5 Ejemplo de referencia 31: 2-((2-((2-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)oxi)etil)amino)-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo 32: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de referencia 33: 2-(2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)etilamino)-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

- Ejemplo de referencia 34: 6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 35: 6-(5-isopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 36: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 37: 4-etil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- 5 Ejemplo 38: 4-etil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(6--metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 39: 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-4-etil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 40: 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-isopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo
- Ejemplo 41: 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(3-morfolin-4-ilpropil)nicotinonitrilo
- 10 Ejemplo 42: 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo
- Ejemplo 43: 6-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 44: 6-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-metil-2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 45: 4-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 46: 4-ciclopropil-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- 15 Ejemplo 47: 2-(2-(2-etilpiridin-3-iloxi)etilamino)-4-metil-6-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 48: 2-(2-(2-etilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 49: 4-metil-2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-(metiltio)-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 50: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((piridin-3-iloxi)propilamino)nicotinonitrilo
- 20 Ejemplo de referencia 51: 6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 52: 4-ciclopropil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 53: 6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- 25 Ejemplo 54: 1-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-3-(2-(6 metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6,7-dihidro5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo
- Ejemplo 55: 4-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-(metiltio)-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 56: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(1-metil-2-(piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 57: 5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- 30 Ejemplo 58: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-fenoxietil)amino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- Ejemplo 59: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-metil-1-((piridin-3-iloxi)metil)propil)amino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 60: 2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-(metiltio)-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 61: 6-(5-etoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 62: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(pirimidin-2-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- 35 Ejemplo de referencia 63: N-(3-(2-((3-ciano-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)amino)etoxi)piridin-2-il)acetamida
- Ejemplo 64: 2-(2-(2-aminopiridin-3-iloxi)etilamino)-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 65: 6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 66: 6'-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2'-((2-fenoxietil)tio)-3,4'-bipiridin-3'-carbonitrilo

- Ejemplo 67: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(3-tieniloxi)etil)nicotinonitrilo
- Ejemplo 68: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(tieniloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 69: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(piridin-3-iloxi)etil)nicotinonitrilo
- 5 Ejemplo de referencia 70: N-(3-(2-((3-ciano-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)amino)etoxi)piridin-2-il)ciclopropancarboxamida
- Ejemplo de referencia 71: N-(3-(2-(3-ciano-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)amino)etoxi)piridin-2-il)benzamida
- Ejemplo de referencia 72: 4-(3-ciano-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-fenoxietil)tio)piridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo
- 10 Ejemplo de referencia 73: N-(3-(2-((3-ciano-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)amino)etoxi)piridin-2-il)acetamida
- Ejemplo de referencia 74: N-(3-(2-((3-ciano-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)amino)etoxi)piridin-2-il)ciclopropancarboxamida
- Ejemplo 75: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-fenoxietil)tio)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- 15 Ejemplo de referencia 76: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-((3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 77: 6-(4,6-dihidro-1H-tieno[3,4,c]pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)amino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 78: 6-(5-(dimetilamino)-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-((2-(6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)amino)nicotinonitrilo
- 20 Ejemplo de referencia 79: 4-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 80: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etil)nicotinonitrilo
- Ejemplo 81: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)nicotinonitrilo
- Ejemplo 82: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etil)nicotinonitrilo
- 25 Ejemplo 83: 6-(5-hidroxi-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 84: 6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-4-metilnicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 85: 6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 86: 5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- 30 Ejemplo 87: 2-(2-(6-etilpiridin-3-iloxi)etilamino)-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 88: 2-(2-(3-cianofenoxi)etilamino)-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 89: 2-(2-(3-nitrofenoxi)etilamino)-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 90: 2-(2-(6-bromopiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 91: 2-(2-(2-metoxifenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- 35 Ejemplo 92: 2-((1S)-1-metil-2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 93: 4-metil-2-((1S)-1-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)oxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 94: 2-((1S)-1-metil-2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- Ejemplo 95: 2-(2-(2-aminopiridin-3-iloxi)etil)amino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- 40 Ejemplo 96: 2-(1-metil-2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 97: 2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo

- Ejemplo 98: 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- Ejemplo 99: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 100: 3-((5-ciano-4-metil-6-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)piridin-2-il)amino-N-propil-1H-pirazol-5-carboxamida
- 5 Ejemplo 101: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-iloxi)etilamino)-nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 102: 4-metil-2-(2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 103: 2-(2-(3-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- Ejemplo 104: 2-(2-(4-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- 10 Ejemplo 105: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(3-morfolin-4-ilfenoxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 106: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(3-morfolin-4-ilfenoxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 107: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 108: 2-(2-(2-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- Ejemplo 109: 2-(2-(2-metilfenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- 15 Ejemplo de referencia 110: 2-(2-(4-(dimetilamino)fenoxi)etilamino)-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 111: 2-(2-(4-(dimetilamino)fenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 112: 2-(2-(4-metilfenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- Ejemplo 113: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)etilamino)-nicotinonitrilo
- 20 Ejemplo 114: 4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 115: 4-(1-(N-metilglicil)piperidin-4-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-fenoxietil)amino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 116: 4-(1-(N,N-dimetil-β-alanil)piperidin-4-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-fenoxietilamino)nicotinonitrilo
- 25 Ejemplo 117: 2-(2-(3-cianofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilnicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 118: 3-(2-((3-ciano-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-ilpiridin-2-il)amino)etoxi)benzoato de etilo
- Ejemplo de referencia 119: 4-(2-(3-ciano-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)amino)etoxi)benzoato de metilo
- 30 Ejemplo 120: ácido 4-(2-(3-ciano-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)amino)etoxi)benzoico
- Ejemplo de referencia 121: 4-(1-(azetidín-3-ilcarbonil)piperidin-4-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-fenoxietilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo 122: 4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-fenoxietilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 123: 4-(2-(3-ciano-4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)amino)etoxi)-N,N-dimetilbenzamida
- 35 Ejemplo 124: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-piperidin-4-il-2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 125: 4-(1-(N,N-dimetil-β-alanil)piperidin-4-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- Ejemplo de referencia 126: 4-(1-(N-metilglicil)piperidin-4-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo
- 40 Ejemplo 127: 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-4-(2-tienil)nicotinonitrilo

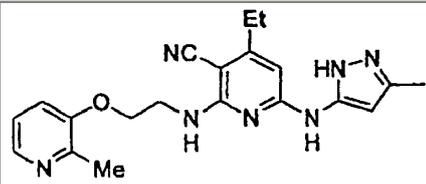
Ejemplo de referencia 128: 6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)nicotinonitrilo

Ejemplo de referencia 129: 4-metil-2-(2-(6-metil-1-oxi-piridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo

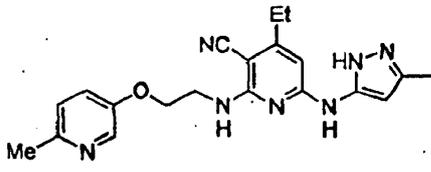
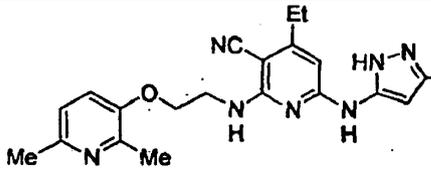
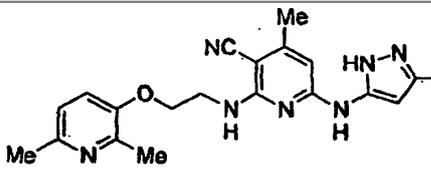
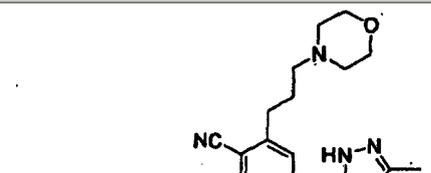
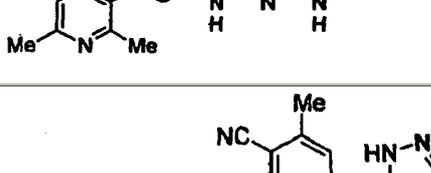
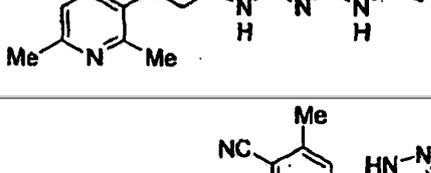
5 Las fórmulas estructurales y los datos de análisis de los compuestos de ejemplo se muestran a continuación.

[Tabla 9]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
Referencia 31		9,82 (br-s, 1H), 9,50 (br-s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,86 (br-s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,20 (br-s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (dd, 2H), 3,84 (dd, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
32		11,84 (s, 1H), 9,90 (br-s, 1H), 7,10-7,00 (m, 4H), 6,86 (br-s, 1H), 6,52 (br-s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,6a-3,44 (m, 6H), 3,40-3,10 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (s, 3H) m/z = 434 (M+H)
Referencia 33		9,92 (br-s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,96 (br-s, 1H), 6,24 (cf, 1H), 4,14 (dd, 2H), 3,90-3,68 (m, 6H), 3,40-3,24 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H)
Referencia 34		9,52 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,86 (br-s, 1H), 6,16 (br-s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,24 (dd, 2H), 3,76 (dd, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H) m/z = 376 (M+H)
35		9,56 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 8,25 (br-s, 1H), 7,58 (br-s, 1H), 7,48 (br-s, 1H), 6,86 (br-s, 1H), 6,30 (br-s, 1H), 6,19 (br-s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,11 (d, 6H)
36		10,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,14 (br-s, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,40 (dd, 2H), 3,84 (dd, 2H), 2,15 (s, 3H)

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
37		9,84 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 6,92 (br-s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,40 (dd, 2H), 3,80 (dd, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (q, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,14 (t, 3H)

[Tabla 10]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
38		9,84 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,92 (br-s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,36 (dd, 2H), 3,80 (dd, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (q, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,14 (t, 3H)
39		9,88 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,94 (br-s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,36 (dd, 2H), 3,80 (dd, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,12 (t, 3H)
40		9,64 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (br-s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,15 (d, 6H)
41		13,71 (br-s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,81 (br-s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,31 (tipo t, 2H), 4,0-3,0 (m, 10H), 2,6-2,2 (m, 2H), 2,74, 2,27, 2,05 (cada s, cada 3H), 1,9-1,6 (m, 2H) m/z = 491(M+H)
42		9,56 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,88 (br-s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,60-2,40 (señal enmascarada, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,11 (t, 3H)
43		9,72 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,92 (br-s, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,60-2,40 (señal enmascarada, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,10 (t, 3H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
44		9,14 (br-s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,10 (br-s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,34 (dd, 2H), 3,76 (dd, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
45		9,66 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,87 (br-s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,20 (s, 3H)

[Tabla 11]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
Referencia 46		9,94 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,35 (tipo t, 2H), 3,79 (tipo t, 2H), 2,58, 2,48, 2,15 (cada s, cada 3H), 1,90 (m, 1H), 1,2-0,9 (m, 2H), 0,8-0,6 (m, 2H) m/z = 404 (M+H)
47		9,92 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,06 (br-s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,40 (dd, 2H), 3,88 (br-s, 2H), 2,92 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,14 (t, 3H) m/z = 378 (M+H)
48		9,86 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,06 (br-s, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,42 (dd, 2H), 3,86 (br-s, 2H), 2,92 (q, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,14 (t, 3H)
49		12,40 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,32, 2,30, 2,18 (cada s, cada 3H), m/z = 396 (M+H)
50		9,86 (br-s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,07 (br-s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,34 (d, 3H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
Referencia 51		9,66 (br-s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 6,92 (br-s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,59 (m, 2H)
Referencia 52		9,79 (br-s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,01 (br-s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,93 (br-s, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,71 (m, 2H)
Referencia 53		9,65 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,90 (br-s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,79 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,59 (m, 2H)

[Tabla 12]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
54		9,60 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,16 (br-s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,34 (dd, 2H), 3,88 (br-s, 2H), 2,88-2,50 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H) m/z = 390 (M+H)
55		9,70 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,93 (br-s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H) m/z = 396 (M+H)
56		9,60 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,32 (br-s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,33 (d, 3H)
57		9,78 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,62-2,12 (cada s, cada 3H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
58		10,34 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 7,3-7,0 (m, 3H), 7,07 (br-s, 1H), 7,0-6,8 (m, 2H), 6,31,6,27 (cada s, cada 1H), 4,11 (t, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,5-2,8 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 2,0-1,6 (m, 4H) m/z = 418 (M+H)
59		9,59 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,00 (d, 6H)
60		9,83 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,04 (br-s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)
61		9,77 (s, 1H), 8,50 (d, H), 8,07 (dd, 1H), 1,77 (d, 1H), 7,00 (br-s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,25 (t, 3H)

[Tabla 13]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
62		9,54 (br-s, 1H), 8,58 (d, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,88 (br-s, 1H), 6,28 (br-s, 1H), 6,20 (br-s, 1H), 4,48 (dd, 2H), 3,78 (dd, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) m/z = 351(M+H)
Referencia 63		10,16 (br-s, 1H), 9,50 (br-s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,88 (br-s, 1H), 6,26 (br-s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,28 (dd, 2H), 3,80 (dd, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)
64		9,88 (br-s, 1H), 8,20 (br-s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (br-s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,26 (br-s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,20 (dd, 2H), 3,84 (dd, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
Referencia 65		9,66 (s, 1H), 8-49 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,79 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,57 (m, 2H)
66		11,92 (s, 1H), 9,80 (br-s, 1H), 8,67 (tipo s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,4-7,2 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,0-6,8 (m, 3H), 6,27 (br-s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,9-3,7 (m, 2H), 1,97 (s, 3H) m/z = 429 (M+H)
67		10,06 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,58 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,14 (dd, 2H), 3,60 (dd, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H)
68		9,84 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,94 (br-s, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,04 (dd, 2H), 3,72 (dd, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)
69		9,90 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 6,83 (br-s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,40 (dd, 2H), 3,68 (dd, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)

[Tabla 14]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
Referencia 70		11,24 (br-s, 1H), 9,92 (br-s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,44 (dd, 2H), 3,88 (br-s, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,08-0,92 (m, 4H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
Referencia 71		10,04 (br-s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,60-7,40 (m, 3H), 3,82 (br-s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)
Referencia 72		12,04 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,0-6,9 (m, 4H), 6,13 (br-s, 1H), 4,21 (t, 2H), 4,15-4,0 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 2,9-2,7 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,79 (d, 2H), 1,5-1,35 (m, 11H)
Referencia 73		10,00 (br-s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,40 (ddd, 1H), 7,10 (br-s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,34 (dd, 2H), 3,82 (br-s, 2H), 2,10 (s, 3H)
Referencia 74		11,26 (br-s, 1H), 9,96 (br-s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,14 (br-s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,44 (dd, 2H), 3,88 (br-s, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,08-0,92 (m, 4H)

[Tabla 15]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
75		12,04 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,0-6,88 (m, 4H), 6,13 (br-s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,8-2,6 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,76 (d, 2H), 1,76 (d, 2H), 1,51 (q, 2H) m/z = 435 (M+H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
Referencia 76		9,72 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,94 (br-s, 1H), 6,20 (br-s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,20 (dd, 2H), 3,72 (dd, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)
77		9,32 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 6,90 (br-s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,71(s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)
78		10,31 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,17 (br-s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)
Referencia 79		10,67 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 6,30-6,29 (cada s, cada 1H), 4,6-4,3 (m, 3H), 4,1-3,7 (m, 3H), 3,3-2,5 (m, 3H), 2,48, 2,20, 2,00 (cada s, cada 3H), 1,9-1,2 (m, 4H)
80		9,92 (br-s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,80 (br-s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,34 (dd, 2H), 3,64 (dd, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)

[Tabla 16]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
81		9,92 (br-s, 1H), 8,60 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,80 (br-s, 1H), 6,10 (br-s, 1H), 4,50 (dd, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)
82		10,04 (br-s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,90 (br-s, 1H), 6,10 (br-s, 1H), 4,36 (dd, 2H), 3,60 (dd, 2H), 2,14 (s, 3H) m/z = 367 (M+H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
83		10,47 (s, 1H), 8,48 (br-s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,15 (br-s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,42 (br-s, 2H), 3,81 (br-s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) m/z = 366 (M+H)
Referencia 84		9,96 (br-s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (br-s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,32 (dd, 2H), 3,80 (br s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 0,96-0,84 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 1H)
Referencia 85		9,98 (br-s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,10 (br-s, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,36 (dd, 2H), 3,80 (br-s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 9H)
86		9,51 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,7-7,5 (m, 2H), 6,96 (tipo t, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,74 (dd, 2H), 2,44-2,07 (cada s, cada 3H) m/z = 368 (M+H)
87		9,74 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 6,92 (br-s, 1H), 6,24 (br-s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,36 (dd, 2H), 3,88 (br-s, 2H), 2,92 (q, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,24 (t, 3H)
88		9,51 (s, 1H), 7,6-7,1 (m, 4H), 6,83 (t, 1H), 6,21-6,16 (cada s, cada 1H), 4,18 (t, 2H), 3,73 (dd, 1H), 2,19-2,03 (cada s, cada 3H) m/z = 374 (M+H)

[Tabla 17]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
89		9,51 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,22-6,17 (cada s, cada 1H), 4,26 (t, 2H), 3,76 (dd, 2H), 2,16-2,14 (cada s, cada s)
90		9,68 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,00 (br-s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,20 (dd, 2H), 3,72 (dd, 2H), 2,06 (s, 3H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
91		9,83 (s, 1H), 8,84 (br-s, 1H), 8,66 (br-s, 1H), 7,00-6,80 (m, 5H), 6,23 (br-s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,8-3,5 (enmascarado, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,95-2,8 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,00-1,70 (m, 4H)
92		10,28 (br-s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,96 (br-s, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,7-4,58 (m, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,33 (d, 3H)
93		10,32 (br-s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,86 (br-s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,7-4,55 (m, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,32 (d, 3H) m/z = 378 (M+H)
94		10,24 (br-s, 1H), 9,3-9,1 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,77 (br-s, 1H), 6,30 (br-s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,7-4,58 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,4-3,3 (m, 2H), 3,1-2,95 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,32 (d, 3H)
95		10,00 (br-s, 1H), 8,20 (br-s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,24 (br-s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,24 (dd, 2H), 3,82 (br-s, 2H), 2,20 (s, 3H)

[Tabla 18]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
96		9,92 (br-s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,76 (br-s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 4,34 (dd, 2H), 4,12 (dd, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,34 (d, 3H)
97		10,35 (br-s, 1H), 9,22 (br-s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,20 (br-s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,41 (dd, 2H), 3,81 (dd, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,04-2,86 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04-1,84 (m, 4H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
98		10,12 (br-s, 1H), 9,24 (br-s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,08 (br-s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,38 (dd, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (3H, s), 1,96-1,76 (m, 4H)
99		10,24 (br-s, 1H), 9,22 (br-s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,10 (br-s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,38 (dd, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,02-2,84 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00-1,80 (m, 4H)
Referencia 100		9,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,90 (br-s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,15 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,48 (q, 2H), 0,86 (t, 3H)
101		9,50 (br-s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,80 (br-s, 1H), 6,26 (br-s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,10 (dd, 2H), 3,80-3,60 (m, 6H), 3,34 (dd, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
Referencia 102		9,70 (br-s, 1H), 9,48 (br-s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,76 (br-s, 1H), 6,20 (br-s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,20 (d, 2H), 4,10 (dd, 2H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,10-2,94 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)

[Tabla 19]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
103		10,00 (br-s, 1H), 9,10-8,80 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 6,96 (br-s, 1H), 6,82-6,70 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,16 (dd, 2H), 3,74 (br-s, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,14-2,86 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,70 (m, 4H)
104		9,84 (br-s, 1H), 9,00-8,70 (m, 2H), 7,08 (dd, 2H), 6,92 (dd, 2H), 6,30 (br-s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,74 (br-s, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,16-2,84 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,96-1,74 (m, 4H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
105		10,24 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,80 (br-s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,24 (br-s, 2H), 4,10 (dd, 2H), 3,80-3,00 (m, 6H), 3,06 (dd, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H)
106		9,64 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,90 (br-s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,30 (br-s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,14 (dd, 2H), 3,80-3,60 (m, 6H), 3,06 (dd, 4H), 2,06 (s, 3H)
107		9,54 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,80 (br-s, 1H), 6,20 (br-s, 2H), 4,08 (dd, 2H), 3,80-3,68 (m, 6H), 3,06 (br-s, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
108		9,92 (br-s, 1H), 9,00-8,80 (m, 2H), 7,24-6,90 (m, 5H), 6,30 (br-s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,20 (dd, 2H), 3,80 (br-s, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,14-2,84 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00-1,76 (m, 4H)
109		10,00 (br-s, 1H), 9,06-8,86 (m, 2H), 7,14 (dd, 2H), 6,98 (br-s, 1H), 6,80-6,70 (m, 3H), 6,26 (br-s, 2H), 4,12 (dd, 2H), 3,76 (br-s, 2H), 3,38 (d, 2H), 3,10-2,86 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00-1,74 (m, 4H)

[Tabla 20]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
Referencia 110		9,76 (br-s, 1H), 7,50-6,92 (m, 5H), 6,24 (s, 2H), 4,20 (dd, 2H), 3,80 (br-s, 2H), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,06 (t, 6H)
Referencia 111		9,80 (br-s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50-6,96 (m, 5H), 6,32 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,20 (dd, 2H), 3,80 (br-s, 2H), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,00 (t, 6H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
112		9,68 (br-s, 1H), 8,70 (br-s, 1H), 8,40 (br-s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,86 (br-s, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,24 (br-s, 2H), 4,10 (dd, 2H), 3,76 (dd, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,10-2,80 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,68 (m, 4H)
113		9,62 (br-s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,94 (br-s, 1H), 6,32 (br-s, 1H), 6,24 (br-s, 1H), 4,20 (dd, 2H), 3,80 (dd, 2H), 2,06 (s, 3H)
114		9,50 (br-s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,84 (br-s, 1H), 6,24 (br-s, 1H), 6,20 (br-s, 1H), 4,20 (dd, 2H), 3,78 (dd, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)
Referencia 115		9,69 (s, 1H), 8,76 (br-s, 2H), 7,27 (dd, 2H), 7,0-6,8 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,1-3,9 (m, 1H), 3,9-3,6 (enmascarado, 3H), 3,17 (t, 1H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,57 (tipo t, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,86 (d, 2H), 1,6-1,4 (m, 2H)
Referencia 116		9,71 (br-s, 2H), 7,27 (tipo t, 2H), 7,0-6,8 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,1-3,9 (m, 1H), 3,9-3,6 (enmascarado, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,15 (t, 1H), 3,0-2,8 (m, 3H), 2,78 (d, 6H), 2,68 (t, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (t, 2H), 1,6-1,3 (m, 2H)

[Tabla 21]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
117		9,64 (br-s, 1H), 8,68 (br-s, 1H), 8,36 (br-s, 1H), 7,70-7,28 (m, 4H), 6,88 (br-s, 1H), 6,20 (br-s, 2H), 4,22 (dd, 2H), 3,76 (dd, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,20-2,80 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,66 (m, 4H) m/z = 443 (M+H)

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
Referencia 118		9,69 (s, 1H), 8,77 (br-s, 1H), 8,55 (br-s, 1H), 7,6-7,2 (m, 4H), 6,91 (br-s, 1H), 6,28 (br-s, 1H), 6,23 (br-s, 1H), 4,30 (q, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,6-3,3 (enmascarado, 2H), 3,1-3,0 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,0-1,6 (m, 4H), 1,30 (t, 3H)
Referencia 119		11,84 (br-s, 1H), 9,48 (br-s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,83 (tipo t, 1H), 6,32-6,13 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (q, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H)
120		7,70 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,76 (br-s, 1H), 6,18 (br-s, 2H), 4,10 (dd, 2H), 3,72 (dd, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)
Referencia 121		11,85 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,74 (br-s, 1H), 8,66 (br-s, 1H), 7,30 (tipo t, 2H), 7,0-6,9 (m, 3H), 6,82 (br-s, 1H), 6,21 (br-s, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,2-4,0 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,09 (t, 1H), 2,9-2,6 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,9-1,7 (m, 2H), 1,6-1,3 (m, 2H)
Referencia 122		11,88 (br-s, 1H), 9,66 (br-s, 1H), 9,22 (br-s, 1H), 7,4-6,9 (m, 5H), 6,87 (br-s, 1H), 6,23 (br-s, 2H), 5,33 (br-s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,9-3,5 (m, 4H), 3,5-3,1 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,0-1,8 (m, 4H)
Referencia 123		9,80 (br-s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,94 (br-s, 1H), 6,26 (br-s, 2H), 4,20 (dd, 2H), 3,74 (dd, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)

[Tabla 22]

Ej	Fórmula estructural	RMN (ppm) y masa
124		10,00 (s, 1H), 9,06 (br-s, 2H), 8,64 (d, 1H) 8,46 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,02 (br-s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 4H)
Referencia 125		10,21 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,63 (d, 1H) 8,44 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 6,98 (br-s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,1-3,9 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (t, 1H), 3,0-2,8 (m, 3H), 2,77 (d, 6H), 2,67 (t, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (t, 2H), 1,6-1,3 (m, 2H)
Referencia 126		9,77 (s, 1H), 8,82 (br-s, 2H), 8,60 (d, 1H) 8,42 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 6,95 (br-s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,2-4,1 (m, 1H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,57 (tipo t, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,85 (d, 2H), 1,6-1,3 (m, 2H)
127		10,1 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,9-7,1 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,58-6,21 (cada s, cada 3H) 4,39 (t, 2H), 3,84 (br-s, 1H), 2,48-2,14 (cada s, cada 3H), m/z = 432(M+H)
Referencia 128		9,55 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,32(s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,77 (dd, 2H), 2,54-2,17 (cada s, cada 3H) m/z = 380 (M+H)
Referencia 129		9,72 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,86 (br-s, 1H), 6,40-6,09 (cada s, cada 1 H), 4,14 (t, 2H), 3,66 (dd, 2H), 2,26-2,18-2,10 (cada s, cada 3H) m/z = 380 (M+H)

Ejemplo experimental farmacológico 1: acción inhibitoria de aurora 2 quinasa

(1) Preparación de aurora 2 quinasa

- 5 Se extrajo ARN total a partir de las células HeLa (ATCC No. CCL-2) por un método convencional, y se sintetizó ADNc por una reacción de transcriptasa inversa. Utilizando el ADNc como molde, se llevó a cabo la reacción PCR.

Las secuencias del cebador sometidas a la reacción de PCR fueron las SEQ ID NO: 1 (5'-GGA ATT CCA TAT GGA CCG ATC TAA AGA AAA CTG-3') y SEQ ID NO: 2 (5'-GGG GGG CTC GAG AGA CTG TTT GCT AGC TGA TTC-3'):

5 La secuencia obtenida por la reacción de PCR era la misma que la secuencia del gen que codifica la aurora 2 quinasa informada en la referencia citada anteriormente (The EMBO Journal Vol. 17 No. 11 p3052-3065 1998).

El gen amplificado que codifica aurora 2 quinasa se introdujo en el vector de expresión pET32a de Escherichia coli (fabricado por Novagen) para dar un recombinante. El recombinante se puede obtener de acuerdo con Sambrook et al., "Molecule Cloning - Experiment Manual, second ed. (1989 Cold Spring Harbor Laboratory press)", y Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology, (1999 John Wiley y Sons Inc.)".

10 A partir de este momento, el recombinante se introdujo en la cepa BL21R de Escherichia coli que sobreexpresa la proteína (Novagen) para dar la cepa de Escherichia coli para la sobreexpresión de aurora 2 quinasa.

15 La cepa de Escherichia coli para la sobreexpresión de aurora 2 quinasa se cultivó en medio LB que contenía ampicilina (50 ug/ml). Después del cultivo con agitación a 37 ° C durante 1 hr, para inducir la expresión de aurora 2 quinasa, la temperatura del cultivo se ajustó a 25 ° C, se añadió IPTG (SIGMA) a la concentración final de 0,1 mM, y se realizó el cultivo con agitación a 25 ° C durante 24 hr. A partir de ese momento, el medio de cultivo se centrifugó a 7000 rpm durante 10 min y se recolectaron los cuerpos de hongos.

20 Los cuerpos de hongos recolectados se suspendieron en 36 ml de buffer de lisis [50 mM de Tris pH 6,8, 150 mM de NaCl, 20 mM de β-Glicerofosfato, 0,3 mM de Na₃V0₄, 50 mM de NaF, 2 mM de PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), 1 comprimido de cóctel inhibidor de proteasa (Boehringer Mannheim)] y se disgregó por ultrasonificación. Además, para disociar la unión no específica entre las proteínas, se añadieron 4 ml de NP-40 10% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

Luego, la aurora 2 quinasa recombinante en el buffer se adsorbió sobre perlas de Ni-NTA agarosa (QIAGEN), y las perlas que llevan aurora 2 quinasa recombinante se lavaron con 50 ml de buffer K (KC1/1xTNT 1 M), buffer G (30% de glicerol, KC1/1xTNT 0,5 M) para dar aurora 2 quinasa.

25 (2) Ensayo de Aurora 2 quinasa

Un buffer de reacción de la enzima (200 mM de Tris-HCl (pH 7,0), 100 mM de MgCl₂) (1,5 μl), 50 mM de ditioneitol (1,5 μl), 1 mM de sustrato peptídico [LRRASLG] (1,5 μl), agua (2,5 μl) y una solución de DMSO (1,5 μl) que contiene el compuesto se añadieron a cada pocillo.

30 La aurora 2 quinasa (1 mg/ml) (1,5 μl) diluida con un buffer de dilución de la enzima [50 mM de Tris-HCl (pH 6,8), 200 mM de NaCl, 50% de glicerol, 1 mg/ml de BSA] se añadió a todos los pocillos excepto el pocillo del "blanco". Un buffer de dilución de la enzima (1,5 μl) libre de aurora 2 quinasa se añadió al pocillo del "blanco". Al pocillo del "total" se añadió solución de DMSO (1,5 μl) sin el compuesto.

35 Luego, la solución de ATP 28 μM (5 ul) que contiene 1,2 μCi [(γ-³²P) ATP (Muromachi Yakuin, actividad específica > 3500 Ci/mmol)] se añadió a todos los pocillos de ensayo, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción (5 μl) se sembró en un filtro de fosfocelulosa (Wattman, p81) para permitir la adsorción de péptido marcado con ³²P fosforilados en el filtro. El filtro se lavó 4 veces con solución de ácido fosfórico 0,75%, se eliminó el producto que no ha reaccionado y se contó el ³²P que reaccionó usando BAS5000 (FUJI FILM).

40 El recuento del "blanco" (sin enzima) se tomó como 0%, y el recuento del "total" (sin compuesto) se tomó como 100%. Usando estos valores de control, se determinó el valor K_i de la actividad inhibitora de la enzima.

(3) Resultados de la evaluación

El compuesto se evaluó de acuerdo con el procedimiento de operación del ensayo (2) de aurora 2 quinasa mencionado anteriormente. Como resultado, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención inhibió la actividad de aurora 2 quinasa.

45 Los resultados han revelado que los compuestos de los Ejemplos de la presente invención muestran una fuerte acción inhibitora de actividad de la aurora 2 quinasa.

[Tabla 23]

sustancia de prueba	Ki (μM)	sustancia de prueba	Ki (μM)	sustancia de prueba	Ki (μM)
Ejemplo 1	0,019	Ejemplo 2	0,003	Reference Ejemplo 3	0,015
Ejemplo de referencia 4	0,015	Ejemplo 5	0,026	Ejemplo 6	0,003
Ejemplo 7	0,006	Ejemplo 8	0,006	Ejemplo 9	0,001
Ejemplo 10	0,003	Ejemplo 11	0,024	Ejemplo 12	0,002
Ejemplo 13	0,002	Ejemplo 14	0,003	Ejemplo 15	0,002
Ejemplo 16	0,003	Ejemplo 17	0,002	Ejemplo 18	0,002
Ejemplo 19	0,001	Ejemplo 20	0,002	Ejemplo 21	0,002
Ejemplo 22	0,004	Ejemplo 23	0,010	Ejemplo 24	0,001
Ejemplo 25	0,002	Ejemplo de referencia 26	0,013	Ejemplo 27	0,003
Ejemplo 28	0,004	Ejemplo 29	0,066	Ejemplo de referencia 30	0,080

Ejemplo experimental farmacológico 2: acción inhibitoria de la actividad de aurora 1 quinasa

(1) Ensayo de Aurora 1 quinasa

- 5 Un buffer de reacción de enzima (200 mM de Tris-HCl (pH 7,0), 100 mM e MgCl₂) (1,5 μl), 50 mM de ditioneitol (5 μl), 1 mM de sustrato de péptido [LRRWSLG] (1,5 μl), agua (4,83 μl) y una solución de DMSO (1,5 μl) que contiene el compuesto se añadió a cada pocillo.

10 Una solución de la enzima 0,6 mg/ml (UPSTATE) (0,17 μl) se añadió a todos los pocillos excepto el pocillo del "blanco". Se añadió agua (0,17 μl) libre de aurora 2 quinasa al pocillo "blanco". Al pocillo "total" se añadió solución de DMSO (1,5 μl) sin el compuesto.

15 Luego, la solución de ATP 28 μM (5 ul) que contiene 1,2 μCi [(γ-³²P) ATP (Muromachi Yakuin, actividad específica > 3500 Ci/mmol)] se añadió a todos los pocillos de ensayo, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción (5 μl) se sembró en un filtro de fosfocelulosa (Wattman, p81) para permitir la adsorción de péptido marcado con ³²P fosforilados en el filtro. El filtro se lavó 4 veces con solución de ácido fosfórico 0,75%, se eliminó el producto que no ha reaccionado y se contó el ³²P que reaccionó usando BAS5000 (FUJI FILM).

El recuento del "blanco" (sin enzima) se tomó como 0%, y el recuento del "total" (sin compuesto) se tomó como 100%. Usando estos valores de control, se determinó el valor Ki de la actividad inhibitoria de la enzima.

(2) Resultados de la evaluación

20 El compuesto se evaluó de acuerdo con el procedimiento de operación del ensayo (1) de aurora 1 quinasa mencionado anteriormente. Como resultado, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención inhibió la actividad de aurora 1 quinasa.

Los siguientes compuestos mostraron Ki de 0,1 μM o menores. Ejemplo 2, Ejemplo 12, Ejemplo 13, Ejemplo 21, Ejemplo 25, Ejemplo 27, Ejemplo 28, Ejemplo 34, Ejemplo 35.

25 Ejemplo experimental farmacológico 3: acción inhibitoria de la polimerización de tubulina

(1) Ensayo de polimerización de tubulina

Una mezcla de reacción de polimerización de tubulina (50 μL) (Pipes 80 mM pH = 6,9, MgCl₂ 0,5 mM, EGTA 1 mM, GTP, 1 mM, proteína tubulina de cerebro porcino 3,3 mg/ml: citoesqueleto, 10 μM compuesto) se preparó en una

placa de parte inferior de 96 pocillos bajo enfriamiento con hielo. Este se colocó en un lector de placas (lector de microplacas IWAKI, EZS-ABS), controlada a una temperatura de 37 ° C, con lo cual se inició una reacción de polimerización de tubulina dependiente de la temperatura. Dado que la turbidez de la mezcla de reacción aumenta a medida que avanza la polimerización de tubulina, la absorbancia a 405 nm se midió cada dos minutos durante 30 min para controlar la reacción de polimerización. De las mediciones de 30 min, se tomaron las tres diferencias más grandes por min de turbidez (generalmente aquellas inmediatamente después del inicio de la reacción), y se calculó la media de los tres valores y se tomó como la tasa máxima de polimerización. El porcentaje inhibitorio (%) = (C-T)/C x 100 donde T es la tasa máxima de polimerización de la mezcla de reacción que contiene el compuesto, y C es la tasa de polimerización máxima de la mezcla de reacción sin el compuesto.

5

10 (2) Resultados de la evaluación

Los compuestos se evaluaron de acuerdo con los procedimientos de operación mencionados anteriormente y, como resultado, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención ha inhibido la polimerización de tubulina. En combinación con los resultados de evaluación anteriores de la actividad inhibitoria de aurora quinasa, se aclaró que los compuestos de los Ejemplos de la presente invención mostraron una actividad inhibitoria dual de aurora quinasa y de la polimerización de tubulina.

15

[Tabla 24]

sustancia de prueba	tasa inhibitoria (%)	sustancia de prueba	tasa inhibitoria (%)	sustancia de prueba	tasa inhibitoria (%)
Ejemplo 1	51	Ejemplo 11	42	Ejemplo 21	63
Ejemplo 2	69	Ejemplo 12	44	Ejemplo 22	79
Ejemplo referencia 3 de	36	Ejemplo 13	69	Ejemplo 23	77
Ejemplo referencia 4 de	63	Ejemplo 14	55	Ejemplo 24	73
Ejemplo 5	51	Ejemplo 15	69	Ejemplo 25	51
Ejemplo 6	<0	Ejemplo 16	65	Ejemplo de referencia 26	48
Ejemplo 7	63	Ejemplo 17	67	Ejemplo 27	57
Ejemplo 8	42	Ejemplo 18	79	Ejemplo 28	69
Ejemplo 9	86	Ejemplo 19	59	Ejemplo 29	42
Ejemplo 10	44	Ejemplo 20	75	Ejemplo de referencia 30	34

Ejemplo experimental farmacológico 4: Efecto inhibitor del crecimiento celular canceroso

Usando el medio RPMI1640 (fabricado por SIGMA) que contiene suero bovino fetal 10%, línea celular de cáncer de próstata humano PC-3, línea celular de cáncer pancreático humano PK-8, y línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-453 se cultivaron a 37 ° C bajo 5% de CO2. Mediante el uso de medio DMEM/F-12 (fabricado por SIGMA) que contiene suero bovino fetal 10%, línea celular de cáncer de colon humano HCT-116, línea celular de cáncer de colon humano SW620, línea celular de cáncer de ovario humano SKOV-3, línea celular de cáncer próstata humano DU -145 y línea celular de cáncer pancreático humano PANC-1 se cultivaron a 37 ° C en 5% de CO2. Estas células se inocularon a una placa de 96 pocillos y se cultivaron durante un día. A esto se añadió un compuesto diluido con un medio a una concentración final de 0,00064 - 20 µM (concentración final de DMSO, 0,4%). Después de cultivo adicional durante 3 días, se añadió WST-8 (0,16 mg/ml) al medio de cultivo y el medio de cultivo se cultivó durante 2 hr. La absorbancia a 650 nm se sustrajo de la absorbancia a 450 nm. La actividad inhibitor del crecimiento se expresó por la tasa de disminución de la absorbancia del grupo de adición de compuesto con relación

20

25

a la absorbancia del grupo de no adición del compuesto, y se determinó el valor IC50 a partir de la curva dosis – reacción que grafica la tasa de disminución de la absorbancia, que se obtuvo por el cambio de la concentración del compuesto, y la concentración del compuesto. Los valores se muestran en la Tabla..

5 Los Ejemplos 12, 21, 22 y 23 de la presente invención mostraron una buena acción inhibitoria del crecimiento de las células de cáncer para un rango amplio.

[Tabla 25]

IC50 del valor de actividad supresora de la proliferación celular

No.	Línea celular			
	HCT116	SW620	PC3	SKOV3
Ejemplo 2	11	8	17	10
Ejemplo 9	17	<6.4	<6.4	<6.4
Ejemplo 12	2	<6.4	7	1
Ejemplo 21	7	5	4	3
Ejemplo 22	4	<6.4	15	4
Ejemplo 23	37	40	21	8
Ejemplo 28	3	<6.4	<6.4	<6.4

No.	Línea celular			
	PK8	DU145	MDAMB-453	PANC-1
Ejemplo 2	18	7	7	1292
Ejemplo 9	83	647	<6.4	1179
Ejemplo 12	4	7	3	9
Ejemplo 21	8	13	12	14
Ejemplo 22	7	8	<6.4	<6.4
Ejemplo 23	13	50	40	3
Ejemplo 28	<6.4	19	4	6176

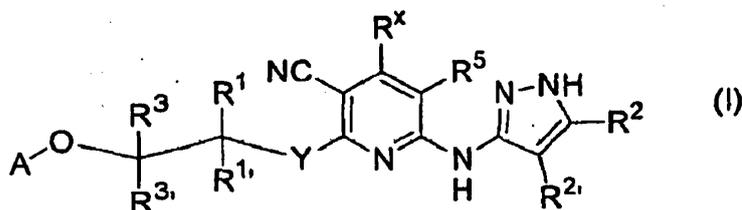
(< 6,4 en las Tablas muestra que el valor de IC50 es menor que 6,4 nM)

10 Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un fármaco terapéutico para cáncer que contiene una sustancia seleccionada del grupo que consiste en un nuevo derivado de cianopiridina, una sal, un hidrato, un aducto de agua y un solvato farmacéuticamente aceptable como un ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de cianopiridina representado por la fórmula (I)



5 en donde R^1 , $R^{1'}$, R^3 , $R^{3'}$ y R^5 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo, R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alquiltio, carbamoilo, alcanoilamino, amina, dimetilamina o dietilamina,

$R^{2'}$ es un átomo de hidrógeno o alquilo o R^2 y $R^{2'}$ se toman juntos para formar un grupo cíclico de 5 a 7 miembros,

Y es $N-R^A$ o S,

R^A es un átomo de hidrógeno o alquilo,

10 A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mercapto, alquil C_{1-6} -tio, amino, alquil C_{1-6} -amino, alcanoil C_{2-6} -amino, alcan C_{1-6} -sulfonilamino, grupo cíclico de 5 a 7 miembros carboxilo, carbamoilo y alquilcarbonilo,

R^X es $-T-R^4$,

15 T es un enlace de valencia o una cadena de alquileo C_{1-4} y

R^4 es -R, un átomo de halógeno, -OR o $-NR_2$ en donde R es un átomo de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo o R^X y R^5 se toman juntos para formar un compuesto cíclico de 5 a 7 miembros o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

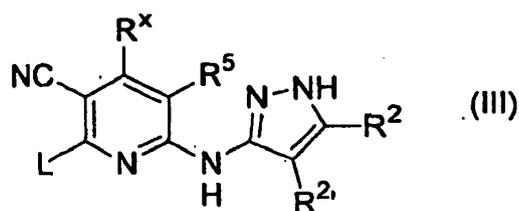
20 2. El derivado de cianopiridina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (I) antes mencionada, T es un enlace de valencia, R^4 es alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo y A es arilo o heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mercapto, alquil C_{1-6} -tio, amino, alquil C_{1-6} -amino, alcanoil C_{2-6} -amino, alcan C_{1-6} -sulfonilamino, grupo cíclico de 5 a 7 miembros, carboxilo, carbamoilo y alquilcarbonilo o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 3. El derivado de cianopiridina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde, en la fórmula (I) antes mencionada, R^4 es alquilo, fenilo, piridilo, piperidilo o tienilo y A es fenilo, piridilo o pirimidilo, en donde el fenilo, piridilo o pirimidilo están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mercapto, alquil C_{1-6} -tio, amino, alquil C_{1-6} -amino, alcanoil C_{2-6} -amino, alcan C_{1-6} -sulfonilamino, grupo cíclico de 5 a 7 miembros carboxilo, carbamoilo y alquilcarbonilo o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

35 4. El derivado de cianopiridina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se selecciona del grupo que consiste en 2-(2-fenoxietilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo, 2-(2-(3-fluorofenoxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo, 2-(2-(piridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo, 2-(2-(6-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo, 2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo y 2-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo y 2-(2-(2-metilpiridin-3-iloxi)etilamino)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un agente preventivo y/o terapéutico para el cáncer, que comprende un derivado de cianopiridina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

40 6. Un derivado de cianopiridina representado por la siguiente fórmula (III)



en donde L es un átomo de halógeno y R², R^{2'}, R⁵ y R^x son como se definieron con anterioridad o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

7. El derivado de cianopiridina de acuerdo con la reivindicación 6, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables:

- 5 nicotinonitrilo de 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilo,
 nicotinonitrilo de 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-fenilo,
 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(piridin-3-il)nicotinonitrilo,
 6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-cloronicotinonitrilo,
- 10 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo,
 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(2-tienil)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-isopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo
 2-cloro-4-etil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
- 15 2-cloro-6-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo,
 2-cloro-5-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(3-morfolin-4-ilpropil)nicotinonitrilo,
 2-1-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)6,7-dihidro-5H-ciclopenta(c)piridin-4-carbonitrilo,
- 20 2-cloro-4-metil-6-(5-(metiltio)-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-etoxi-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilnicotinonitrilo,
 2-cloro-4-(4-isobutilfenil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-4-isopropil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-cloro-6-(5-metiltio-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo,
- 25 2-cloro-4-metil-6-(1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo.

8. Un inhibidor de aurora quinasa y/o polimerización de tubulina, que comprende, como un ingrediente activo, a derivado de cianopiridina de anillo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales, hidratos, aductos acuosos o solvatos farmacéuticamente aceptables.