

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 706**

51 Int. Cl.:

C07D 213/85 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2007 E 07796104 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2029543**

54 Título: **3-cianopiridinas sustituidas como inhibidores de proteína cinasa**

30 Prioridad:

13.06.2006 US 813060 P

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

08.02.2016

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**COLE, DEREK CECIL;
BOSCHELLI, DIANE HARRIS;
WANG, YANONG DANIEL;
ASSELIN, MAGDA;
JOSEPH-MCARTHY, DIANE MARIE;
PRASHAD, AMARNAUTH SHASTRIE;
WISSNER, ALLAN;
DUSHIN, RUSSELL;
WU, BIQI;
TUMEY, LAWRENCE NATHAN;
NIU, CHUAN S. y
CHEN, JOAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 558 706 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

3-cianopiridinas sustituidas como inhibidores de proteína cinasa

Campo

5 Las presentes enseñanzas se refieren a 3-cianopiridinas sustituidas (también conocidas como nicotinonitrilos) que son capaces de inhibir las proteína cinasas. Las presentes enseñanzas también se refieren a procedimientos para la preparación de la ciano-piridinas sustituidas y procedimientos para su uso. Por ejemplo, los compuestos de las presentes enseñanzas pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias tales como asma y artritis.

Introducción

10 Las proteína cinasas son enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato de trifosfato de adenosina (ATP) a un residuo de aminoácido (por ejemplo, tirosina, serina, treonina o histidina) en una proteína. La regulación de estas proteína cinasas es esencial para el control de una amplia variedad de procedimientos celulares incluyendo proliferación y migración. Un gran número de enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias y autoinmunes tales como asma, colitis, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, artrosis e inflamación articular, están asociadas con eventos celulares anormales que están mediados por estas cinasas. Véanse, *por ejemplo*, Salek-Ardakami, S. et al. (2004), J. Immunology, 173(10): 6440-47; Marsland, B. et al. (2004), J. Exp. Med., 200(2): 181-89; Tan, S, et al. (2006), J. Immunology, 176: 2872-79; Salek- Ardakami, S. et al. (2005), J. Immunology, 175(11): 7635-41; Anderson, K. et al. (2006), Autoimmunity, 39(6): 469-78; Healy, A. et al. (2006), J. Immunology, 177(3): 1886-93; Sun, Z. et al. (2000, Nature, 404: 402-7; y Pfeifhofer, C. et al. (2003), J. Exp. Med., 197(11): 1525-35.

20 Una clase de serina/treonina cinasas es la familia de proteína cinasas C (PKC). Este grupo de cinasas consiste en 10 miembros que comparten homología de secuencia y estructural. Las PKC se dividen en 3 grupos e incluyen las isoformas clásicas, novedosas y atípicas. La isoforma teta (PKC ϵ) es un miembro de la clase de PKC independiente del calcio (Baier, G. et al. (1993), J. Biol. Chem., 268: 4997-5004). PKC ζ se expresa altamente en linfocitos T (Mischak, H. et al. (1993), FEBS Lett., 326: 51-5), con alguna expresión comunicada en mastocitos (Liu, Y. et al. (2001), J. Leukoc. Biol., 69: 831-40), células endoteliales (Mattila, P. et al. (1994), Life Sci., 55: 1253-60) y músculos esqueléticos (Baier, G. et al. (1994), Eur. J. Biochem., 225: 195-203). Se ha demostrado que PKC ϵ desempeña un papel esencial en la señalización mediada por receptor de linfocitos T (TCR) (Tan, S. L. et al. (2003), Biochem. J., 376: 545-52). Específicamente, se ha observado que inhibir transducción de señal PKC ϵ , como se demuestra con dos líneas de ratones inactivados en PKC ϵ independientes, dará como resultado la formación de defectos en activación de linfocitos T y producción de interleucina 2 (IL-2) (Sun, Z. et al. (2000, Nature, 404: 402-7; Pfeifhofer, C. et al. (2003), J. Exp. Med., 197: 1525-35). También se ha demostrado que ratones deficientes en PKC ϵ muestran inflamación pulmonar alterada e hiperresponsividad de las vías respiratorias (AHR) en un modelo de asma murino dependiente de Th2, sin defectos en la eliminación vírica y en la función de células T citotóxicas dependientes de Th1 (Berg-Brown, N.N. et al. (2004), J. Exp. Med., 199: 743-52; Marsland, B.J. et al. (2004), J. Exp. Med., 200: 181-9). Las respuestas a linfocitos Th2 alteradas dan como resultado niveles reducidos de interleucina-4 (IL-4) e inmunoglobulina E (IgE), contribuyendo a la AHR y a la fisiopatología inflamatoria.

40 También existe evidencia de que PKC ϵ participa en la respuesta mediada por (FceRI) de receptor de IgE (Liu, Y. et al. (2001), J. Leukoc. Biol., 69: 831-840). En mastocitos cultivados humanos (HCMC), se ha demostrado que la actividad cinasa de PKC localiza rápidamente (en menos de cinco minutos) a la reticulación de FceRI siguiente de membrana (Kimata, M. et al. (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun., 257(3): 895-900). Un estudio reciente que examina activación *in vitro* de los mastocitos de la médula ósea (BMHC) a partir ratones de tipo silvestre y de ratones deficientes en PKC ϵ muestra que tras la reticulación de FceRI, BMHC de ratones deficientes en PKC ϵ producen niveles reducidos de interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina-13 (IL-13) en comparación con BMHC de ratones de tipo silvestre, lo que apunta a un papel potencial para PKC ϵ en producción de citocinas de mastocitos además de en activación de linfocitos T (Ciarletta, A.B. et al. (2005), cartel de presentación en la 2005 American Thoracic Society International Conference).

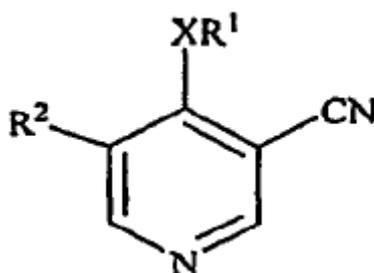
50 Otras serina/treonina cinasas incluyen aquellas de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) ruta que consiste en la MAP cinasa (MAPK) (por ejemplo, erk) y las MAPK cinasas (MAPKK) (por ejemplo, mek y sus sustratos). Los miembros de la familia raf de cinasas fosforilan residuos en mek. Las cinasas dependientes de ciclinas (cdk), incluyendo cdc2/ciclina B, cdk2/ciclina A, cdk2/ciclina E y cdk4/ciclina D y otras, son serina/treonina cinasas que regulan la división de las células de mamíferos. Otras serina/treonina cinasas incluyen las proteína cinasas A y B. Estas cinasas, conocidas como PKA o proteína cinasas dependientes de AMP cíclico o PKB (Akt), desempeñan papeles clave en rutas de transducción de señales.

55 Las tirosina cinasas (TK) se dividen en dos clases: las TK no transmembrana y las TK de receptor del factor de crecimiento transmembrana TK (RTK). Factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento epidérmico (EGF), se unen con el dominio extracelular de su RTK compañera en la superficie celular lo que activa la RTK, iniciando una cascada de transducción de señales que controla una amplia diversidad de respuestas celulares. Además del EGF, existen varias otras RTK incluyendo FGFR (el receptor para el factor de crecimiento fibroblástico (FGF)); flk-1 (también

conocido como KDR) y flt-1 (los receptores para factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)); y PDGFR (el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)). Otras RTK incluyen tie-1 y tie-2, receptor de factor estimulador de colonias, receptor del factor del crecimiento nervioso y receptor del factor de crecimiento insulinoide. Además de la RTK existe otra familia de TK denominada TK de proteínas citoplásmicas o TK no receptoras. Las TK de proteínas citoplásmicas tienen actividad cinasa, están presentes en el citoplasma y el núcleo y participan en diversas rutas de señalización. Existe una gran cantidad de TK no receptoras incluyendo Abl, Jak, Fak, Syk, Zap-70 y Csk y la familia Src de cinasas (SFK) que incluye Src, Lck, Lyn, Fyn y otros.

Determinados derivados de piridina y de pirimidina se han destacado como inhibidores de cinasas. Estos compuestos difieren tanto en la naturaleza como en la colocación de sustituyentes en diversas posiciones cuando se comparan con los compuestos de las presentes enseñanzas. Por ejemplo, las solicitudes de patente internacional WO 00/18761 y WO 03/050090 se refieren a derivados de 3-cianoquinolina y la solicitud de patente internacional WO 2004/054505 se refiere a derivados de 2-amino-3-cianopiridina.

Las presentes enseñanzas se refieren a 3-cianopiridinas sustituidas de fórmula I:

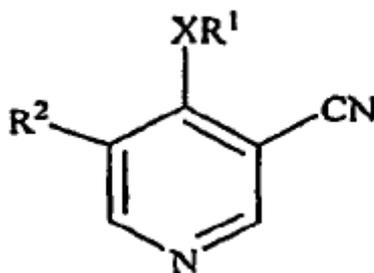


y sus sales, hidratos y ésteres farmacéuticamente aceptables, en la que R^1 , R^2 y X se definen como se describe en el presente documento.

Los presentes enseñanzas también se refieren a composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula I (incluyendo sus sales, hidratos y ésteres) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de las presentes enseñanzas se refiere a procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula I y sus sales, hidratos y ésteres farmacéuticamente aceptables. Las presentes enseñanzas también proporcionan procedimientos de uso de los compuestos de fórmula I y sus sales, hidratos y ésteres farmacéuticamente aceptables. En algunos modos de realización, las presentes enseñanzas proporcionan los compuestos de fórmula I (o sus sales, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables) para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias, tales como asma, colitis, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, artrosis e inflamación articular.

Descripción detallada

Las presentes enseñanzas proporcionan compuestos de fórmula I:



I

y sus sales, hidratos y ésteres farmacéuticamente aceptables, en la que:

X se selecciona de a) NR^3-Y- , b) $-OY-$, c) $-S(O)_m-Y-$, d) $-S(O)_mNR^3-Y-$, e) $-NR^3S(O)_m-Y-$, f) $-C(O)NR^3-Y-$, g) $-C(S)NR^3-Y-$, h) $-NR^3C(O)-Y-$, i) $-NR^3C(S)-Y-$, j) $-C(O)OY-$, k) $-OC(O)-Y-$ y l) un enlace covalente;

Y, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de a) un grupo alquilo C_{1-10} divalente, b) un grupo alquenilo C_{2-10} divalente, c) un grupo alquinilo C_{2-10} divalente, d) un grupo haloalquilo C_{1-10} y e) un enlace covalente;

R¹ se selecciona de a) un grupo alquilo C₁₋₁₀, b) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, c) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, d) un grupo arilo policíclico C₈₋₁₄ y e) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros en los que cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4-Y-R⁴;

R² es un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo 5-14 miembros, en los que

5 cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de -Y-R⁴ o -O-Y-R⁴;

R³, en cada aparición, está seleccionado independientemente de a) H, b) un grupo alquilo C₁₋₁₀, c) un grupo alqueno C₂₋₁₀, d) un grupo alquino C₂₋₁₀ y e) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀;

10 R⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de a) halógeno, b) -CN, c) NO₂, d) oxo, e) -O-Y-R⁵, f) -NR⁶-Y-R⁷, g) -N(O)R⁶-Y-R⁷, h) -S(O)_m-Y-R⁵, i) -S(O)_mOYR⁵, j) -S(O)_mNR⁶-Y-R⁷, k) -C(O)YR⁵, l) -C(O)OYR⁵, m) -C(O)NR⁶-Y-R⁷, n) -C(S)NR⁶-Y-R⁷, o) un grupo alquilo C₁₋₁₀, p) un grupo alqueno C₂₋₁₀, q) un grupo alquino C₂₋₁₀, r) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, s) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, t) un grupo arilo C₆₋₁₄, u) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y v) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada uno de o)-v) opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁵;

15 R⁵, en cada aparición, está seleccionado independientemente de a) H, b) -C(O)R⁹, c) -C(O)OR⁹, d) un grupo alquilo C₁₋₁₀, e) un grupo alqueno C₂₋₁₀, f) un grupo alquino C₂₋₁₀, g) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, h) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, i) un grupo arilo C₆₋₁₄, j) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y k) un grupo heteroarilo 5-14 miembros, en el que cada uno de d)-k) opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁵;

20 R⁶ y R⁷, en cada aparición, se seleccionan independientemente de a) H, b) -OYR⁹, c) -S(O)_m-Y-R⁹, d) -S(O)_mOY- R⁹, e) -C(O)YR⁹, f) -C(O)OYR⁹, g) -C(O)NR¹⁰-Y-R¹¹, h) -C(S)NR¹⁰-Y-R¹¹, i) un grupo alquilo C₁₋₁₀, j) un grupo alqueno C₂₋₁₀, k) un grupo alquino C₂₋₁₀, l) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, m) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, n) un grupo arilo C₆₋₁₄, o) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 y p) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros en el que cada uno de i)-p) opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁶;

25 R⁸, en cada aparición, está seleccionado independientemente de a) halógeno, b) -CN, c) NO₂, d) oxo, e) -O-Y-R⁹, f) -NR¹⁰-Y-R¹¹, g) -N(O)R¹⁰-Y-R¹¹, h) -S(O)_m-Y-R⁹, i) -S(O)_mOYR⁹, j) -S(O)_mNR¹⁰-Y-R¹¹, k) -C(O)-YR⁹, l) -C(O)OYR⁹, m) -C(O)NR¹⁰-Y-R¹¹, n) -C(S)NR¹⁰-Y-R¹¹, o) un grupo alquilo C₁₋₁₀, p) un grupo alqueno C₂₋₁₀, q) un grupo alquino C₂₋₁₀, r) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, s) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, t) un grupo arilo C₆₋₁₄, u) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y v) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada uno de o)-v) opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R¹²;

30 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de a) H, b) -C(O)-alquilo C₁₋₁₀, c) -C(O)OH, d) -C(O)O-alquilo C₁₋₁₀,

35 e) un grupo alquilo C₁₋₁₀, f) un grupo alqueno C₂₋₁₀, g) un grupo alquino C₂₋₁₀, h) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, i) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, j) un grupo arilo C₆₋₁₄, k) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y l) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C₁₋₁₀, el grupo alqueno C₂₋₁₀, el grupo alquino C₂₋₁₀, el grupo haloalquilo C₁₋₁₀, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, el grupo arilo C₆₋₁₄, el grupo cicloheteroarilo de 3-14 miembros y el grupo cicloheteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R¹²;

R¹⁰ y R¹¹, en cada aparición, se seleccionan independientemente de a) H, b) -OH, c) -SH, d) NH₂, e) -NH-alquilo C₁₋₁₀,

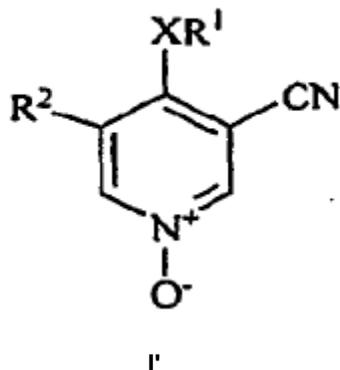
40 f) -N(alquilo C₁₋₁₀)₂, g) -S(O)_m-alquilo C₁₋₁₀, h) -S(O)₂OH, i) -S(O)_m-Oalquilo C₁₋₁₀, j) -C(O)-alquilo C₁₋₁₀, k) -C(O)OH, l) -C(O)-Oalquilo C₁₋₁₀, m) -C(O)NH₂, n) -C(O)NH-alquilo C₁₋₁₀, o) -C(O)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, p) -C(S)NH₂, q) -C(S)NH-alquilo C₁₋₁₀, r) -C(S)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, s) un grupo alquilo C₁₋₁₀, t) un grupo alqueno C₂₋₁₀, u) un grupo alquino C₂₋₁₀, v) un grupo alcoxi C₁₋₁₀, w) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, x) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, y) un grupo arilo C₆₋₁₄, z) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y aa) un grupo heteroarilo C₁₋₁₀ de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C₁₋₁₀, el grupo alqueno C₂₋₁₀, el grupo alquino C₂₋₁₀, el grupo alcoxi C₁₋₁₀, el grupo haloalquilo C₁₋₁₀, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, el grupo arilo C₆₋₁₄, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R¹²;

45 R¹², en cada aparición, está seleccionado independientemente de a) halógeno, b) -CN, c) NO₂, d) oxo, e) -OH, f) NH₂, g) NH(alquilo C₁₋₁₀), h) -N(alquilo C₁₋₁₀)₂, i) -SH, j) -S(O)_m-alquilo C₁₋₁₀, k) -S(O)₂OH, l) -S(O)_m-Oalquilo C₁₋₁₀, m) -C(O)-alquilo C₁₋₁₀, n) -C(O)OH, o) -C(O)-Oalquilo C₁₋₁₀, p) -C(O)NH₂, q) -C(O)NH-alquilo C₁₋₁₀, r) -C(O)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, s) -C(S)NH₂, t) -C(S)NH-alquilo C₁₋₁₀, u) -C(S)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, v) un grupo alquilo C₁₋₁₀, w) un grupo alqueno C₂₋₁₀, x) un grupo alquino C₂₋₁₀, y) un grupo alcoxi C₁₋₁₀, z) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, aa) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, ab) un grupo arilo C₆₋₁₄, ac) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y ad) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros;

50 y

m es 0, 1, o 2.

En algunos modos de realización, el anillo de piridina puede estar oxidado sobre el átomo de nitrógeno para proporcionar el N-óxido correspondiente que tiene la fórmula I':



en la que R^1 , R^2 y X son según se definen en el presente documento.

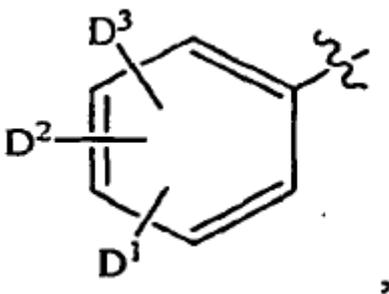
5 En algunos modos de realización, X se puede seleccionar de $-NR^3-Y-$, $-OY-$ y un enlace covalente. Por ejemplo, X puede seleccionarse de $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $NH-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-$ y un enlace covalente. En realizaciones particulares, X puede ser $NH-$.

10 En determinados modos de realización, R^1 puede ser un grupo arilo policíclico C_{8-14} (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) o un grupo heteroarilo 5-14 miembros, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^4$, en los que Y y R^4 son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, R^1 se pueden seleccionar de un grupo bencimidazolilo; un grupo benzodioxolilo, un grupo benzo-dioxinilo; un grupo benzodioxanilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoxadiazolilo; un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo benzo[c]isotiazolilo, un grupo benzo[c]tienilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo indazolilo, un grupo indenilo, un grupo indanilo, un grupo indolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo isoindolilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo naftilo, un grupo indolinilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo pirrolilo, un grupo quinolinilo y un grupo tetrahidronaftalenilo, en los que cada uno de estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos $-Y-R^4$, en los que Y y R^4 son según se definen en el presente documento. En modos de realización particulares, R^1 puede ser un grupo indolilo o un grupo pirrolopiridinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^4$, en los que Y y R^4 son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, R^1 puede ser un grupo 1H-indol-4-ilo, un grupo 1H-indol-5-ilo, un grupo 1H-indol-6-ilo, o un grupo 7-il-1H-indolilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de un halógeno, un grupo C_{1-4} y un grupo alcoxi C_{1-4} .

25 En otros modos de realización, R^1 puede ser un grupo cicloalquilo C_{3-14} o un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^4$, en los que Y y R^4 son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, R^1 se pueden seleccionar de un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo y un grupo tiomorfolinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^4$, en los que Y y R^4 son según se definen en el presente documento. En algunos modos de realización, Y, en cada aparición, puede ser independientemente un grupo alquilo divalente C_{1-4} o un enlace covalente y R^4 , en cada aparición, puede ser independientemente $-(CH_2)_n-NR^6-Y-R^7$ o un grupo alquilo C_{1-4} , en los que n puede ser 0, 1, 2, 3, o 4 e Y, R^6 y R^7 son según se definen en el presente documento.

35 En algunos modos de realización, R^2 se pueden seleccionar de un grupo fenilo, un grupo arilo C_{8-14} ; y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de $-Y-R^4$ y $-O-YR^4$, en los que Y y R^4 son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, R^2 se puede seleccionar de un grupo fenilo, un grupo piridilo, pirimidilo un grupo, un grupo pirazinilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo indolilo, un grupo benzodioxinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzodioxanilo, un grupo dibenzofuranilo, un grupo dibenzotienilo, un grupo benzoindolilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo isoxazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo naftilo, un grupo imidazolilo y un grupo pirrolilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de $-Y-R^4$ o $-O-Y-R^4$, en los que Y y R^4 son según se definen en el presente documento.

En determinados modos de realización, R^2 puede ser



en la que D^1 , D^2 y D^3 independientemente pueden ser un grupo H, α - $Y-R^4$ grupo, o un grupo $-O-Y-R^4$, en los que Y y R^4 son según se definen en el presente documento.

5 Por ejemplo, al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 puede ser un grupo $-Y-R^4$ grupo o un grupo $-OYR^4$, en los que Y, en cada aparición, puede ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente y R^4 en cada aparición, se puede seleccionar independientemente de un halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OYR^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)-Y-R^5$, $-C(O)OYR^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo haloalquilo C_{1-10} , un grupo cicloalquilo C_{3-14} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C_{1-10} , el grupo haloalquilo C_{1-10} , el grupo cicloalquilo C_{3-14} el grupo arilo C_{6-14} , el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$ en los que Y, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son según se definen en el presente documento.

15 En determinados modos de realización, al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 puede ser un grupo $-O-(CH_2)_n-R^4$, en los que n, en cada aparición, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4 y R^4 , en cada aparición, se puede seleccionar independientemente de F, Cl, Br, $-NO_2$, $-OYR^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo cicloalquilo C_{3-14} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del del grupo alquilo C_{1-10} , el grupo cicloalquilo C_{3-14} el grupo arilo C_{6-14} , el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos $-Y-R^8$ en los que Y, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son según se definen en el presente documento. En modos de realización particulares, al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 pueden ser $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ o un $-O-(CH_2)_n$ -grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en los que el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en los que Y, R^6 , R^7 y R^8 son según se definen en el presente documento y n, en cada aparición, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

25 En algunos modos de realización particulares, al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 puede ser $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ o un $-O-(CH_2)_n$ -grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en los que el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, Y, R^6 , R^7 y R^8 son según se definen en el presente documento y n, en cada aparición, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

30 En modos de realización donde al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 puede ser un grupo $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ o un grupo $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$, el grupo $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ y el grupo $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ puede ser $-O-(CH_2)_nNH-YR^7$ o $-O-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$ y el $-(CH_2)_nNH-YR^7$ o $-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, respectivamente, en los que Y, en cada aparición, puede ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente y R^7 , en cada aparición, puede estar independientemente seleccionado de $-O-Y-R^9$, $-C(O)YR^9$, $-C(O)OYR^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo cicloalquilo C_{3-14} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C_{1-10} , el grupo cicloalquilo C_{3-14} el grupo arilo C_{6-14} , el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$ en los que Y y R^{12} son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, el grupo cicloalquilo C_{3-14} , el grupo arilo C_{6-14} , el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros se pueden seleccionar de un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo furilo, un grupo imidazolilo y un grupo piridinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en los que Y y R^{12} son según se definen en el presente documento.

45 En modos de realización donde al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 puede ser un $-O-(CH_2)_n$ -grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros o un $-(CH_2)_n$ -grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros se puede seleccionar de un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo y un grupo tiomorfolinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en los que Y y R^8 son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, Y, en cada aparición, puede ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente y R^8 , en cada aparición, puede ser independientemente un grupo oxo, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)OYR^9$, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo cicloalquilo C_{3-14} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y

un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C₁₋₁₀, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ el grupo arilo C₆₋₁₄, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R¹² en los que Y y R¹² son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, el grupo arilo C₆₋₁₄, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros se pueden seleccionar de un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo furilo, un grupo imidazolilo y un grupo piridinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4- grupos -Y-R¹², en los que Y y R¹² son según se definen en el presente documento.

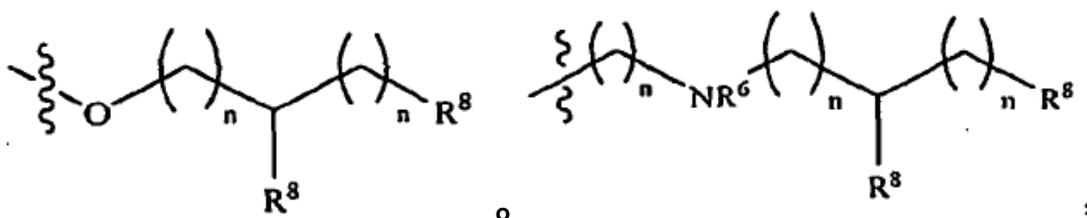
De forma alternativa o simultáneamente, al menos uno de D¹, D² y D³ se pueden seleccionar de entre halógeno, -CN, -NO₂, -S(O)₂-Y-R⁵, -S(O)₂NR⁶-Y-R⁷, -C(O)OYR⁵, -C(O)NR⁶-Y-R⁷, un grupo alquilo C₁₋₁₀ y un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, en los que Y, R⁵, R⁶ y R⁷ son según se definen en el presente documento.

En algunos modos de realización, al menos dos de D¹, D² y D³ pueden ser grupos -O-(CH₂)_n-R⁴, en el que n, en cada aparición, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4 y R⁴, en cada aparición, se puede seleccionar independientemente de F, Cl, Br, -NO₂, -OYR⁵, -NR⁶-Y-R⁷, S(O)₂-Y-R⁵, -S(O)₂NR⁶-Y-R⁷, -C(O)NR⁶-Y-R⁷, un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C₁₋₁₀, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ el grupo arilo C₆₋₁₄, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁸ en los que Y, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son según se definen en el presente documento.

En determinados modos de realización, al menos dos de D¹, D² y D³ pueden ser independientemente un grupo -O-CH₃ o un grupo -O-(CH₂)_n-O-Y-R⁵, en los que Y y R⁵ son según se definen en el presente documento y n, en cada aparición, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4. En determinados modos de realización, dos de D¹, D² y D³ pueden ser grupos -O-CH₃. En otros modos de realización, dos de D¹, D² y D³ pueden ser grupos -O-(CH₂)_n-O-Y-R⁵ o de forma alternativa, un grupo -O-CH₃ y un grupo -O-(CH₂)_n-OYR⁵, en los que Y y R⁵ son según se definen en el presente documento y n, en cada aparición, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En determinados modos de realización, al menos uno de D¹, D² y D³ puede ser -O-CH₃ y al menos uno de D¹, D² y D³ puede ser un grupo -O-(CH₂)_nNR⁶-Y-R⁷ o un -O-(CH₂)_n-grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros en los que el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁸, en los que Y, R⁶, R⁷ y R⁸ son según se definen en el presente documento y n, en cada aparición, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En algunos modos de realización, uno de D¹, D² y D³ puede ser



en las que R⁸, en cada aparición, se puede seleccionar independientemente de -O-Y-R⁹, -NR¹⁰-Y-R¹¹, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno de los grupos arilo C₆₋₁₄ y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R¹², en los que Y, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son según se definen en el presente documento y n, en cada aparición, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En determinados modos de realización, al menos uno de D¹, D² y D³ puede ser un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁸, en los que Y y R⁸ son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, al menos uno de D¹, D² y D³ se pueden seleccionar de un grupo benzotienilo, un grupo benzofurilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirrolilo y un grupo tienilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁸, en los que Y y R⁸ son según se definen en el presente documento. En modos de realización particulares, Y, en cada aparición, puede ser independientemente un grupo alquilo C₁₋₄ o un enlace covalente y R⁸ puede seleccionarse independientemente de un halógeno, -CN, -NO₂, -O-Y-R⁹, -NR¹⁰-Y-R¹¹, -C(O)YR⁹, -C(O)NR¹⁰-Y-R¹¹, -S(O)₂-Y-R⁹, -S(O)₂NR¹⁰-Y-R¹¹ y un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄, en los que Y, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son según se definen en el presente documento.

En otros modos de realización, R² puede ser un grupo arilo bicíclico C₈₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, donde cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de grupos -Y-R⁴ y grupos -O-Y-R⁴; en los que Y y R⁴ son según se definen en el presente documento.

En modos de realización particulares, R² se pueden seleccionar de un grupo benzotienilo, un grupo benzofurilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo

isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo indolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzodioxanilo y un grupo dibenzofuranilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de un grupo $-(CH_2)_n-R^4$ y un grupo $-O-(CH_2)_n-R^4$, en los que n, en cada aparición, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4 y R^4 , en cada aparición, puede ser independientemente $-NR^6-Y-R^7$ o un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en los que Y, R^6 , R^7 y R^8 son según se definen en el presente documento.

Por ejemplo, R^4 puede ser $-O-(CH_2)_nNH-YR^7$, $-O-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, $-(CH_2)_nNH-YR^7$, o $-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, en los que Y, en cada aparición, puede ser independientemente un grupo alquilo divalente C_{1-4} o un enlace covalente y R^7 , en cada aparición, puede ser independientemente seleccionado de $-O-Y-R^9$, $-C(O)YR^9$, $-C(O)OYR^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, un grupo alquilo C_{1-10} ; un grupo cicloalquilo C_{3-14} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada uno del grupo alquilo C_{1-10} , el grupo cicloalquilo C_{3-14} , el grupo arilo C_{6-14} , el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo de heteroarilo de 5-14 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en los que Y y R^{12} son según se definen en el presente documento. En modos de realización particulares, R^7 puede ser un grupo cicloalquilo C_{3-14} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros seleccionado de un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un pirrolidinilo grupo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo furilo grupo, un grupo imidazolilo y un grupo piridinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en los que Y y R^{12} son según se define en el presente documento.

De forma alternativa, R^4 puede ser un grupo $-O-(CH_2)_n$ -grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros o un $-(CH_2)_n$ -grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en los que el grupo cicloheteroalquilo 3-14 miembros se puede seleccionar de un grupo pirrolidinilo grupo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo y un grupo tiomorfolinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en los que Y y R^8 son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, Y, en cada aparición, puede ser independientemente un grupo oxo, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)OYR^9$, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo cicloalquilo C_{3-14} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C_{1-10} , el grupo cicloalquilo C_{3-14} , el grupo arilo C_{6-14} , el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo de heteroarilo de 5-14 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en los que Y y R^{12} son según se definen en el presente documento. Por ejemplo, R^8 puede ser un grupo cicloalquilo C_{3-14} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros seleccionado de un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un pirrolidinilo grupo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo furilo, un grupo imidazolilo y un grupo piridinilo, en los que cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en los que Y y R^{12} son según se definen en el presente documento.

Compuestos de las presentes enseñanzas incluyen los compuestos presentados en la Tabla 1 dada a continuación.

Tabla 1

Compuesto	Nombre
101	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
102	4-(2,1,3-benzotiazol-4-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
103	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(isoquinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo
104	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo
105	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)nicotinonitrilo
106	4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
107	4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
108	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo
109	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
110	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
111	4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre
112	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-naftilamino)nicotinonitrilo
113	5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
114	5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
115	5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
116	5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
117	5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
118	5-(4'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
119	5-(4'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
120	N-{3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-il}acetamida
121	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-4-ilfenil)nicotinonitrilo
122	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida
123	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]N-ciclopentiibifenil-4-carboxamida
124	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(1H-pirrol-3-il)fenil]nicotinonitrilo
125	5-(2-bromofenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
126	5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
127	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo
128	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo
129	5-(2'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
130	5-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
131	5-(4'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
132	5-(3'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
133	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-3-carboxílico
134	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico
135	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico
136	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo
137	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-3-ilfenil)nicotinonitrilo
138	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-pirimidin-2-ilfenil)nicotinonitrilo
139	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(4-metil-2-tienil)fenil]nicotinonitrilo
140	5-[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
141	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo
142	5-[3-(3-furil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
143	5-(2'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
144	5-(3'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre
145	5-(4'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
146	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[2-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo
147	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo
148	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida
149	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo
150	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
151	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrilo
152	N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]fenil}acetamida
153	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
154	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
155	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
156	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
157	5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
158	4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
159	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
160	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
161	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
162	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
163	5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
164	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
165	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
166	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo
167	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
168	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo
169	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo
170	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]nicotinonitrilo
171	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-piperidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo
172	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo
173	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]nicotinonitrilo
174	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo
175	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]nicotinonitrilo
176	5-(3-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
177	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-[2-[(2-pirrolidin-1-iletexi)amino]etoxi]fenil)nicotinonitrilo

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre
178	5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
179	5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
180	5-[3-[2-(diisopropilamino)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
181	5-[3-[2-(bencilamino)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
182	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-metoxietil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
183	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
184	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}fenil)nicotinonitrilo
185	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-tienil]fenil}nicotinonitrilo
186	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-tienil]fenil}nicotinonitrilo
187	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
188	5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
189	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo
190	5-(4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
191	5-(3'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
192	5'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentil-2'-metoxibifenil-4-carboxamida
193	5-(2'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
194	5-[3-(benciloxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
195	5-[4-(benciloxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
196	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida
197	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida
198	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(1-etilpropil)bifenil-4-carboxamida
199	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-etil)bifenil-4-carboxamida
200	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxi-etil)bifenil-4-carboxamida
201	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopropilbifenil-4-carboxamida
202	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclohexilbifenil-4-carboxamida
203	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bifenil-4-carboxamida
204	N-bencil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida
205	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo
206	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo
207	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bifenil-3-il]nicotinonitrilo
208	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-3-carboxamida
209	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxi-butil)bifenil-4-carboxamida
210	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(3-hidroxi-propil)bifenil-4-carboxamida

(continuación)

Compuesto	Nombre
211	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-[2-(metilamino)etil]bifenil-4-carboxamida
212	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida
213	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)bifenil-4-carboxamida
214	3'-(5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)bifenil-4-carboxamida
215	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida
216	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxi)etilbifenil-4-carboxamida
217	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
218	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4'-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
219	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1H-indol-5-il(metil)amino]nicotinonitrilo
220	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilo)nicotinonitrilo
221	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-il)nicotinonitrilo
222	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
223	5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
224	5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
225	5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
226	5-(4-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
227	5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
228	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
229	5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
230	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-ilet)oxi]fenil]nicotinonitrilo
231	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo
232	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperazin-1-ilet)oxi]fenil]nicotinonitrilo
233	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tiomorfolin-4-ilet)oxi]fenil]nicotinonitrilo
234	5-{3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
235	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-ilet)oxi]fenil]nicotinonitrilo
236	5-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
237	5-(3-[2-[bis(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
238	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
239	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etoxi}fenil]nicotinonitrilo
240	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etoxi}fenil]nicotinonitrilo
241	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}fenil]nicotinonitrilo
242	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-fenilet)amino]etoxi}fenil]nicotinonitrilo
243	5-{3-[2-(ciclopentilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
244	5-{3-[2-(ciclohexilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
245	5-(3-{2-[(2-furilmetil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
246	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
247	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
248	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo
249	5-(3-{2-[(2-hidroxietyl)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
250	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
251	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-2-iletel)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
252	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletel)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
253	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-4-iletel)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
254	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
255	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(metilsulfonil)fenil]nicotinonitrilo
256	N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanosulfonamida
257	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-fenilnicotinonitrilo
258	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-tienilo)nicotinonitrilo
259	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
260	5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
261	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo
262	5-(3-furil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
263	5-(1H-indol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
264	5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
265	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo
266	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)nicotinonitrilo
267	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-tienilo)nicotinonitrilo
268	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
269	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
270	5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
271	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
272	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{5-[(prop-2-in-1-ilamino)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo
273	5-{5-[(butilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
274	5-(5-[[2-(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
275	5-(5-[[3-(3-hidroxi-propil)amino]metil]-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
276	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[[3-(3-metoxi-propil)amino]metil]-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
277	5-(5-[(4-hidroxitil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
278	5-[5-[(ciclopropilamino)metil]-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
279	5-(5-[(ciclopropilmetil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
280	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
281	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
282	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[(2-morfolin-4-iletal)amino]metil)-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
283	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
284	5-(5-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil]-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
285	5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
286	5-{5-[(bencilamino)metil]-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
287	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[(2-feniletal)amino]metil)-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
288	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[(piridin-2-ilmetil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
289	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[(piridin-3-ilmetil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
290	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[(piridin-4-ilmetil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
291	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(piridin-3-ilamino)nicotinonitrilo
292	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo
293	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-6-ilamino)nicotinonitrilo
294	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo
295	4-(1H-indazol-5-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo
296	4-(1H-indazol-6-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo
297	4-[(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)amino]-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo
298	5-(3-bromofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
299	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletal)fenil]nicotinonitrilo
300	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo
301	5-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
302	5-[3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
303	5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
304	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo
305	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-etil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
306	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
307	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
308	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxitil)bifenil-4-carboxamida
309	3'-[5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il]-N-(4-hidroxitil)bifenil-4-carboxamida

(continuación)

Compuesto	Nombre
310	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]nicotinonitrilo
311	5-(3-cianofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
312	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida
313	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilbencenosulfonamida
314	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida
315	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
316	2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilbencenosulfonamida
317	<i>N</i> -{4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanosulfonamida
318	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
319	5-dibenzo[<i>fc,d</i>]furan-4-il-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
320	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il}nicotinonitrilo
322	5-(1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
323	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo
324	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo
325	5-(1H-indol-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
326	4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilbencenosulfonamida
327	ácido 3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzoico
328	5-[3-(aminometil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
329	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo
330	4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]- <i>N</i> -(2-metoxietil)benzamida
331	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
332	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
333	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
334	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
335	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
336	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(5-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo
337	5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
338	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo
339	5-[3-(2-{[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino}etoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
340	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
341	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
342	5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
343	5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
344	5-(3-metoxi-4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
345	5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
346	5-(3-bromofenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo
347	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
348	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
349	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo
350	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
351	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]nicotinonitrilo
352	5-(1-benzofuran-3-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
353	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
354	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletel)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
355	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
356	6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(1H-indol-4-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
357	6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
358	5-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
359	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
360	N-({2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-1-benzotien-5-il}metil)-b-alaninamida
361	4-(1H-indol-4-ilamino)-6'-[(2-morfolin-4-iletel)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
362	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-[(2-morfolin-4-iletel)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
363	5-{2-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
364	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
365	5-[3-(2-{3-(1H-imidazol-1-il)propil}amino)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
366	5-(3-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
367	5-{5-[(bencilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
368	5-{4-[2-(4-butilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
369	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
370	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
371	5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
372	5-[4-(2-cloroetoxi)-3-metoxifenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
373	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo
374	5-(4-hidroxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
375	5-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
376	5-[3-metoxi-4-(2-piperidin-1-iletexi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
377	5-[3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
378	5-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
379	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo
380	5-(2,3-diclorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
381	5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
382	5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
383	5-{5-[(2-hidroxietil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
384	5-{5-[(3-hidroxiopropil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
384	5-{5-[(3-hidroxiopropil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
385	5-{5-[(2,3-dihidroxiopropil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
386	5-{5-[(2,3-dihidroxiopropil)(metil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
387	5-{5-[(ciclohexilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
388	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
389	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
390	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(2-pirrolidin-1-iletal)amino]metil}-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
391	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]metil}-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
392	5-{5-[(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
393	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
394	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
395	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
396	5-[5-[(4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
397	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
398	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(piridin-2-ilmetil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
399	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(piridin-3-ilmetil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
400	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(piridin-4-ilmetil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
401	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo
402	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo
403	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
404	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furilo}nicotinonitrilo
405	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furilo} nicotinonitrilo
406	5-[5-[(dietilamino)metil]-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
407	5-[5-[(dibutilamino)metil]-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
408	5-[5-[(bencilamino)metil]-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
409	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(3-fenilpropil)amino]metil)-2-furilo}nicotinonitrilo
410	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo
411	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo
412	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
413	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
414	5-(4-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
415	5-(4-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
416	5-(4-{2-[(2-etoxietil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
417	5-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
418	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
419	5-(4-[2-(bencilamino)etoxi]fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
420	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
421	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino)etoxi]fenil]nicotinonitrilo
422	5-(4-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
423	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-[2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etoxi)fenil]nicotinonitrilo
424	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-[2-(4-morfolin-4-il)piperidin-1-il]etoxi)fenil]nicotinonitrilo
425	5-(4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
426	5-(4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
427	5-(4-{2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
428	5-[4-(2-[4-(2-dimetilamino)etil]piperazin-1-il)etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
429	5-[4-(2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
430	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-[2-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]etoxi)fenil]nicotinonitrilo
431	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-[2-(4-piridin-4-il)piperazin-1-il]etoxi)fenil]nicotinonitrilo
432	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-2-ilmetil]amino)etoxi}fenil)nicotinonitrilo
433	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-3-ilmetil]amino)etoxi}fenil)nicotinonitrilo
434	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-4-ilmetil]amino)etoxi}fenil)nicotinonitrilo
435	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etoxi]fenil)nicotinonitrilo
436	5-(5-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil]-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
437	5-(5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
438	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
439	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]nicotinonitrilo
440	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]nicotinonitrilo
441	4-[[trans-4-(aminometil)ciclohexil]metil]amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
442	4-[[trans-4-(aminociclohexil)metil]amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
443	4-[[cis-3-(aminometil)ciclohexil]metil]amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
444	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-piperidin-4-ilet)amino]nicotinonitrilo
445	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]nicotinonitrilo
446	4-[(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
447	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]amino]nicotinonitrilo
448	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]nicotinonitrilo
449	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo
450	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo
451	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo
452	5-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
453	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2'-(morfolin-4-ilmetil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo
454	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo
455	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo
456	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo
457	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
458	5-(4-[(2R)-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
459	5-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
460	5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
461	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
462	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
463	5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
464	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}nicotinonitrilo
465	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
466	5-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
467	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo
468	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furilo}nicotinonitrilo
469	2'-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo
470	5-{2-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
471	2-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
472	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}nicotinonitrilo
473	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo
474	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre
475	5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
477	5-[3,4-bis(2-metoxietoxi) fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
478	5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
481	5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
482	5-[4-(2-metoxietoxi) fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
483	5-[3-(2-metoxietoxi) fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
484	5-(5-formil-1-benzofuran--2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
485	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
486	5-{5-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
487	5-{5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
488	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)nicotinonitrilo
489	5-(5-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
490	5-[4-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
491	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo
492	4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-[3-metoxi-4-(2- metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
494	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
495	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
496	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
497	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il nicotinonitrilo
498	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
499	5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
500	5-{5-[(dietilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
501	5-[3-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
502	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo
503	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil}nicotinonitrilo
504	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
505	5-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi] fenil}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
506	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
507	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-morfolin-4-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
508	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-piperidin-1-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
509	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
510	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo
511	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo
512	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo
513	5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
514	5-(1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
515	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
516	5-(5-formil-3-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
517	5-(4-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
518	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tienil}nicotinonitrilo
519	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
520	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
521	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo
522	4-[(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
523	1-óxido de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
524	4-[(trans-4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
525	1-butil-3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)urea
526	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)carbamato de metilo
527	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de bencilo
528	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de 4-metoxibencilo
529	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
530	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino]nicotinonitrilo
531	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
532	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo
533	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
534	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
535	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi] fenil}nicotinonitrilo
536	4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo
537	5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
538	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
539	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}nicotinonitrilo
540	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
541	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)nicotinonitrilo
542	5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
543	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-4-il)nicotinonitrilo
544	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-7-ilamino)nicotinonitrilo
545	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metoxi-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
546	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fluoro-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
547	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
548	4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo
549	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
550	5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
551	5-(5-formil-2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
552	5-{2-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
553	5 {5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
554	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
555	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
556	ácido 3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}benzoico
557	5-(2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
558	5-(3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
559	5-(4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
560	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)aminol-5-fenil]nicotinonitrilo
561	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-tienilo)nicotinonitrilo
562	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3-tienilo)nicotinonitrilo
563	5-(3-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
564	5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	Nombre
565	4'-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2.3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
566	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-ciclopropilurea
567	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-metilurea
568	3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-1,1-dimetilurea
569	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)morfolina-4-carboxamida
570	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-nitrofenil)nicotinonitrilo
571	5-(4-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
572	5-(3-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
573	5-(2-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
574	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
575	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
576	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida
577	N-(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida
578	N-(3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida
579	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-2-metilpropanamida
580	4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-N-metilbenzamida
581	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-naftil)nicotinonitrilo
582	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-naftil)nicotinonitrilo
583	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)nicotinonitrilo
584	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo
585	5-(1-benzotiofen-3-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
586	5-(1-metil-1H-indol-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
587	5-(1H-indol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
588	5-(1H-indol-6-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
589	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-quinolin-3-ilnicotinonitrilo
590	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-quinolin-8-ilnicotinonitrilo
591	5-(1-benzofuran-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
592	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(quinolin-5-il)nicotinonitrilo
593	5-(dibenzo[b,d]tiofen-3-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
594	5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
595	5-(1H-indol-4-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
596	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo

(continuación)

Compuesto	Nombre
597	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
598	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
599	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
600	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(piperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo
601	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo
602	4-(2,4-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
603	5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil}-4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
604	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
605	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
606	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo
607	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((piperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo
608	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
609	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
610	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
611	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
612	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
613	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
614	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
615	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
616	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo
617	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
618	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
619	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
620	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
621	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
622	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
623	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinonitrilo
624	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinonitrilo
625	4-({[cis-4-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, que pueden tener un resto ácido, se pueden formar usando bases orgánicas e inorgánicas. Tanto las sales monoaniónicas como las polianiónicas se contemplan, dependiendo del número de hidrógenos ácidos disponibles para la desprotonación. Las sales adecuadas formadas con bases incluyen sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos o sales de metales

alcalinotérricos, por ejemplo sales de sodio, potasio, o sales de magnesio; sales de amoníaco y sales de aminas orgánicas, tales como las formadas con morfina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina inferior (por ejemplo, etil-terc-butil-, dietil, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina), o una mono-, di-, o trihidroxi alquilamina inferior (por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina). Ejemplos ejemplos no limitantes de bases inorgánicas incluyen NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 y Na_3PO_4 . También se pueden formar sales internas. De forma similar, cuando un compuesto divulgado en el presente documento contiene un resto básico, se pueden formar sales usando ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, se pueden formar sales a partir de los siguientes ácidos: acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, dicloroacético, etenosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, ácido glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, mícico, naftalenosulfónico, nítrico, ácido oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico y toluenosulfónico, así como otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos.

Los ésteres de los compuestos de fórmula I pueden incluir diversos ésteres farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica que se pueden metabolizar en forma de ácido libre (por ejemplo, una forma de ácido carboxílico libre) en un mamífero. Los ejemplos de ésteres de este tipo incluyen ésteres de alquilo (por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono), ésteres de cicloalquilo (por ejemplo, de 3-10 átomos de carbono), ésteres de arilo (por ejemplo, de 6-14 átomos de carbono, incluyendo de 6-10 átomos de carbono) y análogos heterocíclicos de los mismos (por ejemplo, de 3-14 átomos de anillo, 1-3 de los cuales se puede seleccionar de heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre), en los que el residuo de alcohol puede incluir sustituyentes adicionales. En algunos modos de realización, ésteres de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser ésteres de alquilo C_{1-10} , tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres propílicos, ésteres isopropílicos, ésteres butílicos, ésteres isobutílicos, ésteres t-butílicos, ésteres pentílicos, ésteres isopentílicos, ésteres neopentílicos y ésteres hexílicos; ésteres de cicloalquilo C_{3-10} , tales como ésteres ciclopropílicos, ésteres ciclopropilmetílicos, ésteres ciclobutílicos, ésteres ciclopentílicos y ésteres ciclohexílicos; o ésteres arílicos, tales como ésteres fenílicos, ésteres bencílicos y ésteres tolílicos.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser adecuados para modificación con el fin de proporcionar profármacos. Como se usa en el presente documento, "profármaco" se refiere a un resto que produce, genera o libera un compuesto de las presentes enseñanzas cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de tal forma que las modificaciones se escinden, bien por manipulación rutinaria o bien *in vivo*, a partir de los compuestos precursores. Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos como se describen en el presente documento que contienen uno o más restos moleculares adjuntos a un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrido, o grupo carboxilo del compuesto y que cuando se administran a un sujeto mamífero, se escinden *in vivo* para formar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrido, o carboxilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos pueden incluir derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina de los compuestos de las presentes enseñanzas. Preparación y uso de los profármacos se divulgan en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de A.C.S. Symposium Series y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Las presentes enseñanzas también proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento y uno o más vehículos, excipientes, o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales vehículos son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como, por ejemplo, los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000). Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para usar en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y no interacciona de forma adversa con el ingrediente activo. En consecuencia, los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y las prostaglandinas son compuestos biológicamente aceptables. Ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones farmacéuticas.

Compuestos de las presentes enseñanzas puede ser útiles para tratar una afección patológica o un trastorno patológico en un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Como se usa en el presente documento, "tratar" se refiere a aliviar y/o mejorar parcial o completamente la afección y/o los síntomas de la misma. Las presentes enseñanzas en consecuencia incluyen un procedimiento de administración a un mamífero una composición farmacéutica que incluye un compuesto de las presentes enseñanzas en combinación o asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Compuestos de las presentes enseñanzas se pueden administrar solos o en combinación con otros compuestos o terapias terapéuticamente eficaces para el tratamiento de una afección patológica o un trastorno patológico. Como se usa en el presente documento, "terapéuticamente eficaz" se refiere a una sustancia o una cantidad que provoca una actividad biológica deseable o un efecto biológico deseable.

Las presentes enseñanzas también incluyen el uso de los compuestos divulgados en el presente documento como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento de una afección patológica o de un trastorno patológico mediado por una proteína cinasa tal como la proteína cinasa C (PKC) y su isoforma teta (PKC θ). La afección patológica o trastorno patológico puede incluir enfermedades inflamatorias y autoinmunes tales como asma, colitis, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, artrosis e inflamación articular. En consecuencia, las presentes enseñanzas proporcionan adicionalmente procedimientos de tratamiento de estas afecciones patológicas y trastornos

patológicos usando los compuestos descritos en el presente documento. En algunos modos de realización, los procedimientos incluyen identificar un mamífero que tiene una afección patológica o trastorno mediado por una proteína cinasa tal como PKC y PKC θ y proporcionar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar a un mamífero una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado en el presente documento en combinación o asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las presentes enseñanzas incluyen adicionalmente el uso de los compuestos divulgados en el presente documento como sustancias terapéuticas activas para la prevención y/o la inhibición de la afección patológica o el trastorno enumerado anteriormente. En consecuencia, las presentes enseñanzas proporcionan adicionalmente procedimientos de evitación y/o inhibición de estas afecciones patológicas y trastornos usando los compuestos descritos en el presente documento. En algunos modos de realización, los procedimientos incluyen identificar un mamífero que tiene una afección patológica o trastorno mediado por una proteína cinasa tal como PKC y PKC θ y proporcionar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar a un mamífero una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado en el presente documento en combinación o asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Compuestos de las presentes enseñanzas se pueden administrar por vía oral o parenteral, puros o en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, coadyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos, o materiales de encapsulado. Los compuestos se pueden formular de forma convencional, por ejemplo, en una forma similar a la usada para agentes antiinflamatorios conocidos. Formulaciones orales que contienen un compuesto activo divulgado en el presente documento pueden incluir cualquier forma de administración oral usada convencionalmente, incluyendo comprimidos, cápsulas, formas de administración bucales, trociscos, pastillas y líquidos, suspensiones o soluciones orales. En polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido, que es una mezcla con un compuesto activo finamente dividido. En comprimidos, un compuesto activo se puede mezclar con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se puede compactar en la forma y tamaño deseados. El polvo y los comprimidos pueden contener hasta el 99 % del compuesto activo.

Las cápsulas pueden contener mezclas de compuesto(s) activo(s) con carga(s) inerte(s) y/o diluyente(s) tal(es) como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, maíz, almidón de patata o almidón de tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo (por ejemplo, celulosas cristalinas y celulosas microcristalinas), harinas, gelatinas, gomas y similares.

Las formulaciones de comprimidos útiles se pueden preparar por procedimientos de compresión convencional, granulación húmeda o granulación seca y utilizan diluyentes, agentes de unión, lubricantes, disgregantes, agentes modificadores de superficie (incluyendo tensioactivos), agentes de suspensión o de estabilización, incluyendo estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidina, ácido alginico, goma arábica, goma xantana, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, sacarosa, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico farmacéuticamente aceptables. Los agentes modificadores de superficie preferidos incluyen agentes modificadores de superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes modificadores de superficie incluyen poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárico, emulsionante de cera cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio aluminio y trietanolamina. Formulaciones orales en el presente documento pueden utilizar formulaciones estándar de liberación retardada o de liberación en el tiempo para alterar la absorción del/de los compuesto(s) activo(s). La formulación oral también puede comprender un compuesto como se describe en el presente documento en agua o zumo de frutas, que contiene solubilizantes o emulsionantes apropiados según sea necesario.

Los vehículos líquidos se pueden usar en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y para la administración por inhalación. Un compuesto descrito en el presente documento se puede disolver o suspender en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores del viscosidad, estabilizantes y osmorreguladores. Los ejemplos de vehículos líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente conteniendo aditivos como se describen anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa tales como una solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo glicoles) y sus derivados y aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de cacahuate fraccionados). Para la administración parenteral, el vehículo puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Vehículos líquidos estériles se usan en composiciones de forma líquida estéril para administración parenteral. El vehículo líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otros propulsores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, pueden utilizarse por ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Soluciones estériles también pueden administrarse intravenosamente. Composiciones para administración oral pueden estar bien en forma líquida o bien en forma sólida.

5 Preferentemente la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o supositorios. En tal forma, la composición farmacéutica se puede subdividir en dosis unitaria(s) que contiene(n) cantidades apropiadas del compuesto activo. Las formas de dosificación unitaria pueden empaquetar las composiciones, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas precargadas o sobrecitos que contienen líquidos. De forma alternativa, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualesquiera de tales composiciones en forma de envase. Tal forma de dosificación unitaria puede contener desde aproximadamente 1 mg/kg de compuesto activo hasta aproximadamente 500 mg/kg de compuesto activo y se pueden dar en una única dosis o en dos o más dosis. Tales dosis se pueden administrar de cualquier manera útil en dirigir el/los principio(s) activo(s) al torrente circulatorio del receptor, incluyendo oralmente, por medio de implantes, parenteralmente (incluyendo inyecciones intravenosas, intraperitoneales y subcutáneas), rectalmente, vaginalmente y transdérmicamente. Tales administraciones se pueden llevar a cabo usando los compuestos de las presentes enseñanzas incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

20 Cuando se administran para el tratamiento o inhibición de un estado particular de enfermedad o trastorno en particular, se entiende que una dosificación eficaz puede variar dependiendo de muchos factores tales como el compuesto utilizado en particular, el modo de administración y la gravedad de la afección que se está tratando, así como los diversos factores físicos relacionados con el individuo que se está tratando. En aplicaciones terapéuticas, un compuesto de las presentes enseñanzas se puede proporcionar a un paciente que ya padezca una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. La dosificación que se va a usar en el tratamiento de un individuo específico típicamente debe determinarse subjetivamente por el médico encargado del caso. Las variables implicadas incluyen la afección específica y su estado así como el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente.

30 En algunos casos, por ejemplo, aquellos en los que el pulmón es el órgano diana, puede ser deseable administrar un compuesto directamente a las vías respiratorias del paciente, usando dispositivos tales como inhaladores de dosis medida, inhaladores que se hacen funcionar por la respiración, inhaladores de polvo seco multidosis, bombas, dispensadores de pulverización nebulizada que se accionan apretándolos, dispensadores de aerosoles y nebulizadores de aerosoles. Para la administración por inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden formular en una composición líquida, una composición sólida, o una composición de aerosol. La composición líquida puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las presentes enseñanzas disueltos, parcialmente disueltos, o suspendidos en uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables y se pueden administrar mediante, por ejemplo, una bomba o un dispensador de pulverización nebulizada que se acciona apretándolo. Los disolventes pueden ser, por ejemplo, solución salina isotónica o agua bacteriostática. La composición sólida puede ser, a modo de ilustración, una preparación en polvo que incluye uno o más compuestos de las presentes enseñanzas entremezclados con lactosa u otros polvos inertes que son aceptables para uso intrabronquial y pueden administrarse mediante, por ejemplo, un dispensador de aerosol o un dispositivo que rompe o perfora una cápsula que reviste la composición sólida y administra la composición sólida para inhalación. La composición de aerosol puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las presentes enseñanzas, propulsores, tensioactivos y codisolventes y se puede administrar por, por ejemplo, un dispositivo de medida. Los propulsores pueden ser un clorofluorocarbono (CFC), un hidrofluoroalcano (HFA), u otros propulsores que son fisiológicamente y ambientalmente aceptables.

45 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía parenteral o por vía intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos o sales, hidratos, o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar en agua mezclada adecuadamente convenientemente con un tensioactivo tal como hidroxil-propilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones típicamente contienen un conservante para inhibir el crecimiento de microorganismos.

55 Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En modos de realización preferentes, la forma es estéril y su viscosidad permite que fluya a través de una jeringa. La forma preferentemente es estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se puede conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

60 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía transdérmica, es decir, se pueden administrar a través de la superficie del cuerpo y de los revestimientos internos de los conductos corporales incluyendo tejidos epiteliales y mucosales. Tal administración se puede llevar a cabo usando los compuestos de las presentes enseñanzas incluyendo sales, hidratos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas,

espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales). Las formulaciones tópicas que liberan compuesto(s) activo(s) a través de la epidermis pueden ser útiles para el tratamiento localizado de la inflamación y la artritis.

5 La administración transdérmica se puede llevar a cabo a través del uso de un parche transdérmico que contiene un compuesto activo y un vehículo que puede ser inerte al compuesto activo, puede ser no tóxico para la piel y puede permitir la administración del compuesto activo para la absorción sistémica en el torrente circulatorio por medio de la piel. El vehículo puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y pomadas, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y pomadas pueden ser emulsiones líquidas o semisólidas viscosas bien del tipo de aceite en agua o bien del tipo de agua en aceite. Las pastas compuestas de polvos de absorción dispersos en petróleo o en
10 petróleo hidrófilo que contienen el compuesto activo también pueden ser adecuadas. Una diversidad de dispositivos oclusivos se pueden usar para liberar el compuesto activo en el torrente circulatorio, tales como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el compuesto activo con o sin un vehículo, o una matriz que contiene el compuesto activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la literatura.

15 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía rectal o vaginal en forma de un supositorio convencional. Las formulaciones de supositorios se pueden fabricar a partir de materiales tradicionales, incluyendo manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión de supositorios y glicerina. Las bases de supositorios solubles en agua, tales como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, también se pueden usar.

20 Se pueden usar formulaciones lipídicas o nanocápsulas para introducir los compuestos de las presentes enseñanzas en células huésped bien *in vitro* o bien *in vivo*. Las formulaciones lipídicas y las nanocápsulas se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica.

25 Para incrementar la eficacia de los compuestos de las presentes enseñanzas, puede ser deseable combinar un compuesto con otros agentes eficaces en el tratamiento de la enfermedad diana. Para enfermedades inflamatorias, otros compuestos activos (es decir, otros principios activos o agentes activos) eficaces en su tratamiento y en particular en el tratamiento de asma y artritis, se pueden administrar con los compuestos activos de las presentes enseñanzas. Los otros agentes se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes de los compuestos divulgados en el presente documento.

30 En toda la descripción, donde se describen composiciones como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o donde se describen procedimientos como que tienen, incluyen o comprenden etapas del procedimiento específicas, se contempla que las composiciones de las presentes enseñanzas también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes enumerados y que los procedimientos de las presentes enseñanzas también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas.

35 En la aplicación, donde se dice que un elemento o componente se incluye en y/o está seleccionado de una lista de elementos o componentes citados, debe entenderse que el elemento o componente puede ser uno cualquiera de los elementos o componentes citados y puede estar seleccionado de un grupo que consta de dos o más de los elementos o componentes citados. El uso del término "incluye" debe entenderse en general como abierto y no limitado a menos que se establezca específicamente de otro modo.

40 El uso del singular en el presente documento incluye el plural (y viceversa) a menos que se establezca específicamente de otro modo. Además, donde el uso del término "aproximadamente" esté antes de un valor cuantitativo, las presentes enseñanzas también incluyen el valor cuantitativo específico en sí mismo, a menos que se establezca específicamente de otro modo.

Se debe entender que el orden de las etapas u orden para llevar a cabo ciertas acciones es inmaterial siempre que las presentes enseñanzas permanezcan operables. Además, dos o más etapas o acciones se pueden llevar a cabo de forma simultánea.

45 Como se usa en el presente documento, un "compuesto" se refiere al compuesto en sí mismo y a sus sales, hidratos y ésteres farmacéuticamente aceptables, a menos que se entienda de otro modo a partir del contexto de la descripción o que esté limitado expresamente a una forma particular del compuesto, es decir, al compuesto en sí mismo, o a una sal, hidrato o éster del mismo.

Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a átomos de fluro, cloro, bromo y yodo.

50 Como se usa en el presente documento, "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno con doble enlace (es decir, =O).

55 Como se usa en el presente documento, como un resto o parte de un resto, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado. En algunos modos de realización, un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo inferior típicamente tiene hasta 6 átomos de carbono, es decir, uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo,

etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo) y grupos butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo).

Como se usa en el presente documento, como un resto o parte de un resto, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. En algunos modos de realización, un grupo alqueno puede tener de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos alqueno incluyen grupos etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo y similares. El uno o más dobles enlaces carbono-carbono puede(n) ser interno(s) (tales como en 2-buteno) o terminal(es) (tal como en 1-buteno).

Como se usa en el presente documento, como un resto o parte de un resto, "alquino" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. En algunos modos de realización, un grupo alquino puede tener de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y similares. El uno o más triples enlaces carbono-carbono puede(n) ser interno(s) (tal como en 2-butino) o terminal(es) (tal como en 1-butino).

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. En algunos modos de realización, un grupo alcoxi puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

Como se usa en el presente documento, "alquilitio" se refiere a un grupo -S-alquilo. Los ejemplos de grupos alquilitio incluyen grupos metilitio, etilitio, propilitio (por ejemplo, n-propilitio e isopropilitio), t-butilitio y similares.

Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógenos. En algunos modos de realización, un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2Cl , C_2Cl_5 y similares. Los grupos perhaloalquilo, es decir, los grupos alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno (por ejemplo, CF_3 y C_2F_5), están incluidos dentro de la definición de "haloalquilo."

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico no aromático. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico (por ejemplo, ciclohexilo) o policíclico (por ejemplo, que contiene sistemas de anillos condensados, provistos de puentes, y/o espiro), en los que los átomos de carbono están situados dentro o fuera del sistema de anillos. Un grupo cicloalquilo, como un todo, puede tener de 3 a 14 átomos de anillo (por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono para un grupo cicloalquilo monocíclico y de 7 a 14 átomos de carbono para un grupo cicloalquilo policíclico). Cualquier posición de anillo adecuada del grupo cicloalquilo puede estar unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo, adamantilo y grupos espiro[4,5]decanilo, así como sus homólogos, isómeros y similares.

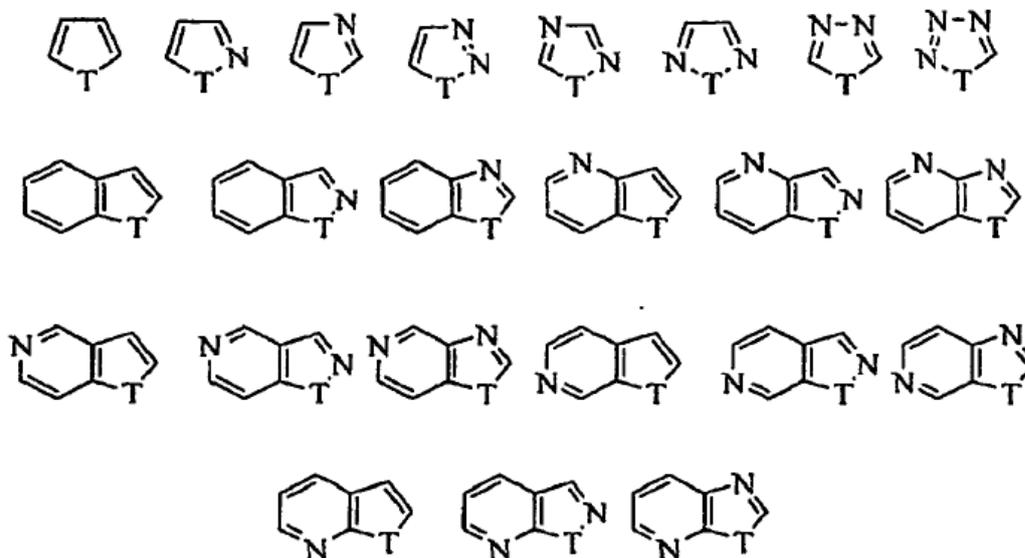
Como se usa en el presente documento, "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno e incluye, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo y selenio.

Como se usa en el presente documento, "cicloheteroalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de O, N y S, que pueden ser iguales o diferentes. Un grupo cicloheteroalquilo, en conjunto, puede tener, por ejemplo, de 3 a 14 átomos de anillo y contiene de 1 a 5 heteroátomos de anillo (por ejemplo, a partir de 3-7 átomos de anillo para un grupo cicloheteroalquilo monocíclico y de 7 a 14 átomos de anillo para un grupo cicloheteroalquilo policíclico). Uno o más átomos de N o S en un anillo cicloheteroalquilo pueden estar oxidados (por ejemplo, N-óxido de morfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina). Grupos cicloheteroalquilo pueden contener también uno o más grupos oxo, tales como piperidona, oxazolidinona, pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona, piridin-2(1H)-ona y similares. Los ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, entre otros, morfolina, tiomorfolina, pirano, imidazolidina, oxazolidina, pirazolidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina y similares.

Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico aromático o a un sistema de anillo policíclico en el que dos o más anillos hidrocarburos aromáticos se fusionan (es decir, que tiene un enlace en común con) conjuntamente o. Un grupo arilo puede tener de 6 a 14 átomos de carbono en su sistema de anillo, que puede incluir múltiples anillos condensados. En algunos modos de realización, un grupo arilo policíclico puede tener de 8 a 14 átomos de carbono. Cualquier posición de anillo adecuada del grupo arilo puede estar unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de grupos arilo que tienen solo anillo(s) aromático(s) carboxílico(s) incluyen fenilo, 1-naftilo (bicíclico), 2-naftilo (bicíclico), antraceno (tricíclico), fenantreno (tricíclico) y grupos similares.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene al menos 1 heteroátomo de anillo seleccionado de entre oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S) o un sistema de anillo policíclico donde al menos uno de los anillos presentes en el sistema de anillo es aromático y contiene al menos 1 heteroátomo de anillo. Cuando están presentes más de un heteroátomo de anillo pueden ser iguales o diferentes. Grupos heteroarilo policíclicos incluyen dos o más anillos heteroarílicos condensados juntos y anillos heteroarílicos condensados a uno o más anillos carbocíclicos aromáticos. Un grupo heteroarilo, en conjunto, puede

- 5 tener, por ejemplo, de 5 a 14 átomos de anillo y contener 1-5 heteroátomos de anillo. El grupo heteroarilo puede estar unido a la estructura química definida en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. En general, los anillos heteroarílicos no contienen enlaces O-O, S-S, o S-O. Sin embargo, uno o más átomos N o S en un grupo heteroarilo pueden estar oxidados (por ejemplo, N-óxido de piridina, S-óxido de tiofeno, S,S-dióxido de tiofeno). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, los sistemas de anillo monocíclicos de 5 miembros y los sistemas de anillo bicíclicos de 5-6 miembros mostrados más adelante:



en los que T es O, S, o NH.

- 10 Los ejemplos de dichos anillos heteroarílicos incluyen grupos pirrolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo, 2-metilquinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, quinazolilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, cinnolinilo, 1H-indazolilo, 2H-indazolilo, indoliznilo, isobenzofuilo, naftiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, tienotiazolilo, tienoxazolilo, tienoimidazolilo y similares. Ejemplos adicionales de
- 15 grupos heteroarilo incluyen grupos benzofuropiridinilo y similares.

- Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden incluir un "grupo divalente" definido en el presente documento como un grupo enlazador capaz de formar un enlace covalente con otros dos restos. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden incluir un grupo alquilo C₁₋₁₀ divalente, tal como, por ejemplo, un grupo metileno.
- 20

- En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de compuestos se divulgan en grupos o en intervalos. Se desea específicamente que la descripción incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₁₀" se desea específicamente para divulgar individualmente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C_{1-C10}, C_{1-C9}, C_{1-C8}, C_{1-C7}, C_{1-C6}, C_{1-C5}, C_{1-C4}, C_{1-C3}, C_{1-C2}, C_{2-C10}, C_{2-C9}, C_{2-C8}, C_{2-C7}, C_{2-C6}, C_{2-C5}, C_{2-C4}, C_{2-C3}, C_{3-C10}, C_{3-C9}, C_{3-C8}, C_{3-C7}, C_{3-C6}, C_{3-C5}, C_{3-C4}, C_{4-C10}, C_{4-C9}, C_{4-C8}, C_{4-C7}, C_{4-C6}, C_{4-C5}, C_{5-C10}, C_{5-C9}, C_{5-C8}, C_{5-C7}, C_{5-C6}, C_{6-C10}, C_{6-C9}, C_{6-C8}, C_{6-C7}, C_{7-C10}, C_{7-C9}, C_{7-C8}, C_{8-C10}, C_{8-C9} y C_{9-C10}. A modo de otros ejemplos, el término "grupo heteroarilo de 5-14 miembros" se desea específicamente para divulgar individualmente un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12, 12-14, 12-13 y 13-14 átomos de anillo; y la expresión "opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes" se desea específicamente para divulgar individualmente un grupo químico que puede incluir 0, 1, 2, 3, 4, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3 y 3-4 sustituyentes.
- 25
- 30

- Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener un átomo asimétrico (también denominado como un centro quiral) y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos asimétricos o centros, que por tanto puede dar lugar a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Las presentes enseñanzas y compuestos divulgados en el presente documento incluyen tales isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos), así como los racémicos y resueltos, enantioméricamente puros y estereoisómeros, así como otras mezclas de los estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se pueden obtener isómeros ópticos en forma pura por procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen
- 35
- 40

formación de sales diastereómeras, resolución cinética y síntesis asimétrica. Las presentes enseñanzas también engloban isómeros de compuestos cis y trans que contienen restos alqueno (por ejemplo, alquenos e iminas). También se entiende que las presentes enseñanzas engloban todos los posibles regioisómeros y mezclas de los mismos, que se pueden obtener en forma pura por procedimientos de separación estándar conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y cromatografía líquida de alto rendimiento.

En toda la memoria descriptiva, las estructuras pueden presentarse o no con nombres químicos. Donde cualquier cuestión surge como para nomenclatura, la estructura prevalece.

Un aspecto de las presentes enseñanzas se refiere a procedimientos de preparación de los compuestos divulgados en el presente documento. Los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos esbozados en los esquemas dados a continuación, a partir de materiales de partida comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la bibliografía, o intermedios preparados fácilmente, empleando procedimientos sintéticos estándar y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Procedimientos sintéticos estándar y procedimientos para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener fácilmente a partir de la bibliografía científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Se apreciará que donde las condiciones típicas o preferidas del procedimiento (es decir, temperaturas de reacción, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) se dan, se pueden usar también otras condiciones de procedimientos a menos que se establezca lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o el disolvente usados en particular, pero tales condiciones se pueden determinar por alguien experto en la técnica por procedimientos de optimización de rutina. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica reconocerán que la naturaleza y el orden de las etapas de síntesis presentadas se pueden variar con el fin de optimizar la formación de los compuestos descritos en el presente documento.

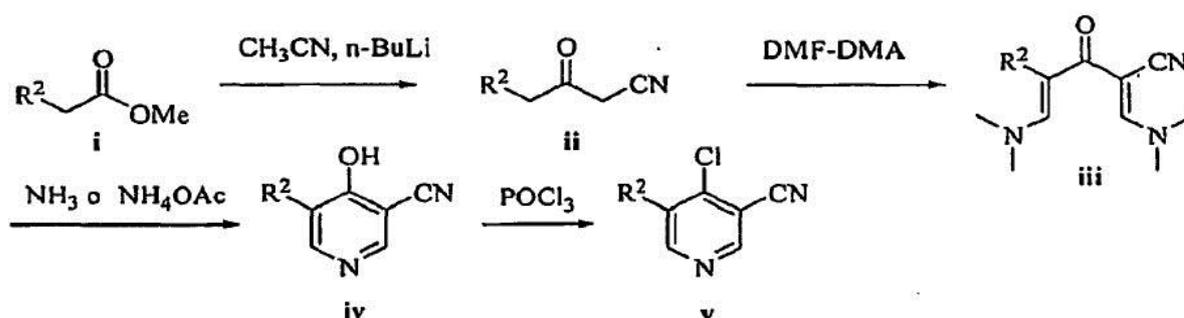
Los procedimientos descritos en el presente documento se pueden monitorizar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto se puede monitorizar por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, de ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectroscopía de masas, y/o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina.

La preparación de compuestos puede implicar la protección y la desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de los grupos protectores apropiados se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a ed., Wiley & Sons, 2006.

Las reacciones de los procedimientos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que se pueden seleccionar fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados son típicamente sustancialmente no reactivos con los reactivos, intermedios, y/o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, es decir, temperaturas que puede variar desde la temperatura de congelación de los disolventes hasta la temperatura de ebullición de los disolventes. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular llevada a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

El esquema 1 dado a continuación representa una ruta sintética ejemplar para la preparación de un intermedio de compuestos de fórmula I.

Esquema 1

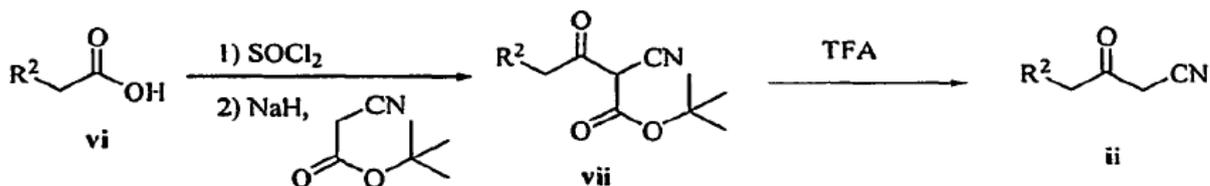


Éster de ácido acético i se convierte en 3-oxo-butironitrilo ii por reacción con anión de acetonitrilo preparado por reacción de acetonitrilo (CH_3CN) con una base fuerte tal como n-butil-litio (n-BuLi) en un disolvente tal como THF. La

reacción de oxo-butironitrilo **ii** con dimetilformamida dimetil-acetal (DMF-DMA) en un disolvente tal como DMF a temperatura alta (por ejemplo, 122 °C) da como resultado la formación de intermedio bisdimetilaminometileno **iii** que se convierte en 4-hidroxi-nicotinonitrilo **iv** por reacción con amoníaco (NH₃) o acetato de amonio (NH₄OAc) en un disolvente tal como etanol a reflujo. La reacción de la hidroxipiridina con oxiclورو de fósforo (POCl₃) a reflujo con o sin DMF catalítica durante 2 a 6 horas da como resultado la conversión a 4-cloro-nicotinonitrilo **v**.

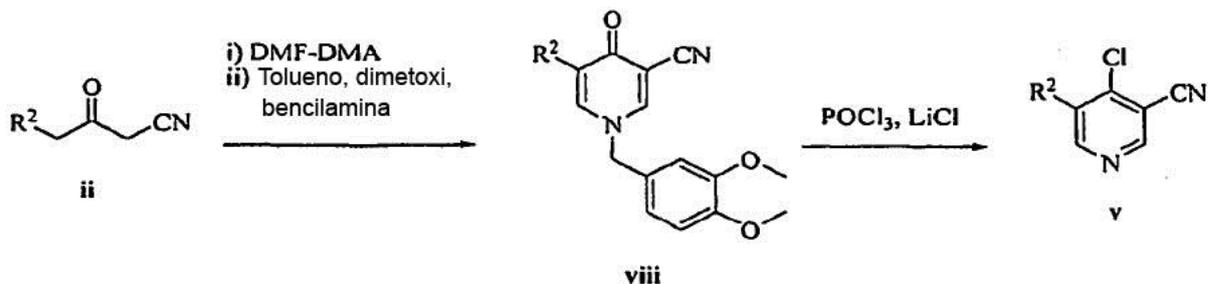
El esquema 2 dado a continuación muestra un procedimiento alternativo para la preparación de 3-oxo-butironitrilo **ii**. Este procedimiento alternativo implica la conversión de ácido acético **vi** al cloruro de ácido correspondientes por reacción con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo (SOCl₂) seguido de la reacción del anión de cianoacetato de terc-butilo preparado por reacción de cianoacetato de terc-butilo con una base tal como hidruro de sodio (NaH) en un disolvente tal como THF para dar éster terc-butílico del ácido 2-ciano-3-oxo-butanoico **vii**, que se somete a la desprotección del éster y a la descarboxilación para dar 3-oxo-butironitrilo **ii** por reacción con un ácido tal como ácido trifluoroacético (TFA).

Esquema 2



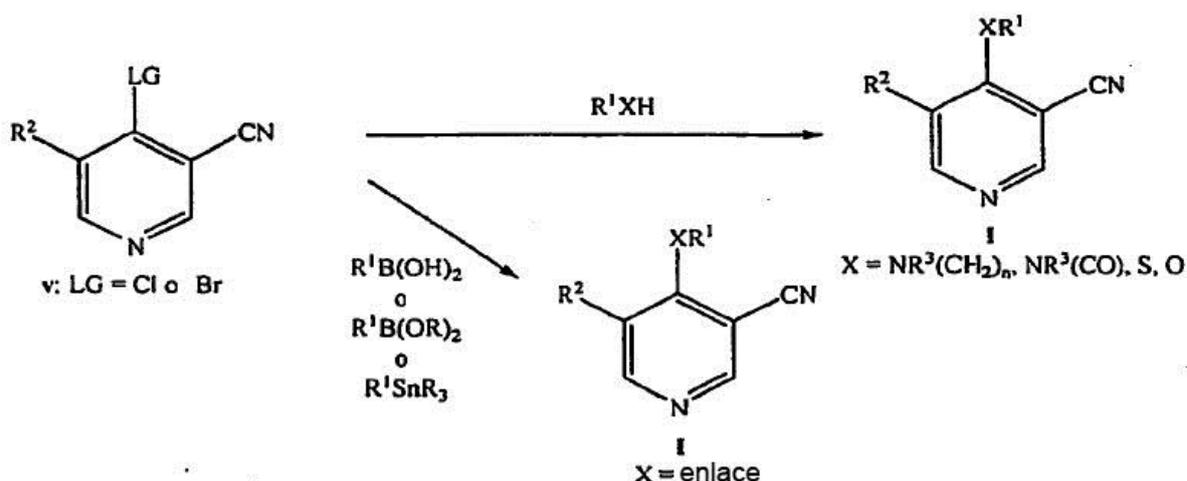
De forma alternativa, como muestra el esquema 3 dado a continuación, el intermedio de bisdimetilaminametileno **iii** obtenido por reacción de 3-oxo-butironitrilo **ii** con DMF-DMA se puede hacer reaccionar con 3,4-dimetoxibencilamina a reflujo en un disolvente tal como tolueno para dar 1-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-3-carbonitrilo **viii**. La reacción de **viii** con LiCl en exceso en POCl₃ a reflujo da como resultado la retirada del grupo dimetoxibencilo y la conversión al correspondiente 4-cloro-nicotinonitrilo **v**.

Esquema 3



El esquema 4 dado a continuación representa una ruta sintética ejemplar para la preparación de compuestos de fórmula I.

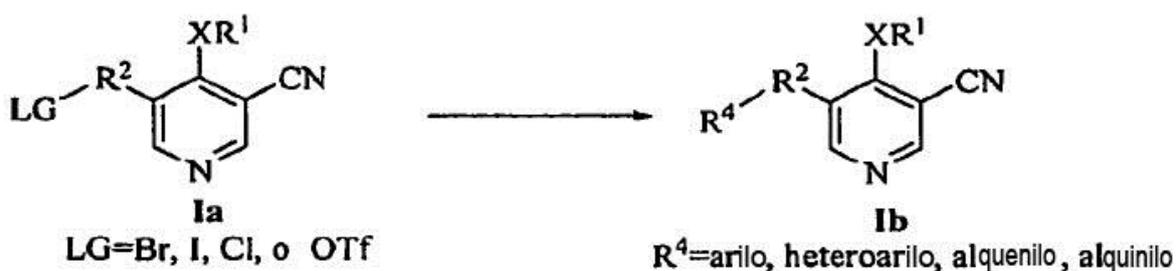
Esquema 4



- Para preparar compuestos de fórmula **I** donde X es $\text{NR}^3(\text{CH}_2)_n$ -, $-\text{NR}^3(\text{CO})$ -, $-\text{O}$ -, o $-\text{S}$ -, donde $n = 0-10$, una 4-cloro-3-cianopiridina sustituida en C-5 **v** se puede hacer reaccionar con R^1XH en una de las siguientes condiciones de reacción: **1**) en un disolvente tal como etanol (EtOH), propanol, butanol, 2-etoxietanol (EtEtOH), 2-metoxietanol, o 2-butoxietanol a temperatura elevada de 60-180 °C, opcionalmente en presencia de clorhidrato de piridina (Pyr.HCl); **2**) usar una base alcalina tal como hidruro de sodio (NaH) en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) a temperaturas elevadas de 60-120 °C; **3**) usar un catalizador de paladio tal como tris(dibencilideno)acetona dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) y un ligando de fosfina tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos) o tributilfosfina, en presencia de una base tal como fosfato de potasio (K_3PO_4) o t-butoxido de potasio a temperaturas elevadas de 80-150 °C; **4**) usando una base orgánica tal como trietilamina (TEA), piridina, o diisopropiletilamina (DIEA) en un disolvente tal como DMF, N-metil-2-pirrolidona (NMP) o EtEtOH a temperaturas elevadas de 80-150 °C; **5**) usando una base inorgánica tal como carbonato de cesio (Cs_2CO_3) en un disolvente tal como acetonitrilo (CH_3CN) o DMF a temperaturas elevadas de 80-150 °C.
- Cuando X es un enlace covalente, se pueden preparar compuestos de fórmula **I** mediante una reacción de acoplamiento de 4-cloro-3-cianopiridina sustituida en C-5 **v** con un ácido borónico de fórmula $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$, o éster borónico de fórmula $\text{R}^1\text{B}(\text{OR})_2$, donde **R** es un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo inferior), mediada por un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) [$(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$] o acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) en un disolvente tal como una mezcla de dimetoxietano (DME) y bicarbonato de sodio acuoso (ac. NaHCO_3) o carbonato de sodio acuoso (Na_2CO_3 acuoso), opcionalmente en presencia de un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina (Ph_3P). De forma alternativa, 4-cloro-3-cianopiridina **v** se puede tratar con un estannano R^1SnR_3 , en el que **R** es un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo inferior), para proporcionar compuestos de fórmula **I**.

En referencia al esquema 5 dado a continuación, compuestos adicionales de fórmula **I** donde R^2 está sustituido con un grupo R^4 seleccionado entre un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquenoilo y un grupo alquinoilo (fórmula **Ib**) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula **I** donde R^2 está sustituido con un grupo saliente (GS) tal como bromuro (Br), yoduro (I), cloruro (Cl) o trifluorometanosulfonato (OTf) (fórmula **Ia**) como se describe en el esquema 5 dado a continuación.

Esquema 5



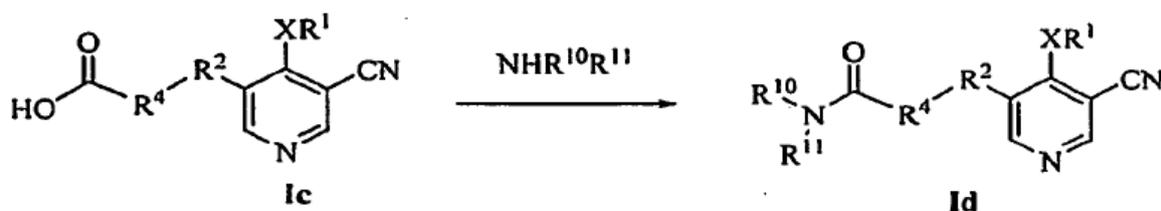
- Más específicamente, los compuestos de fórmula **Ib** donde R^4 es un grupo arilo o un grupo heteroarilo se pueden preparar por el tratamiento de los compuestos de fórmula **Ia** con un ácido borónico ($\text{R}^4\text{B}(\text{OH})_2$), un éster borónico ($\text{R}^4\text{B}(\text{OR})_2$, donde **R** es un grupo alquilo inferior) o con un reactivo estannano orgánico (por ejemplo, R^4SnBu_3) mediado por un catalizador de paladio (por ejemplo, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) en un disolvente tal como una mezcla de DME y

NaHCO₃ acuoso o Na₂CO₃ acuoso, opcionalmente en presencia de un ligando de fosfina tal como Ph₃P.

De forma similar, los compuestos de fórmula **1b** donde R⁴ es un grupo alqueno o un grupo alquino se pueden preparar tratando compuestos de fórmula **1a** con un alqueno o alquino de la fórmula R⁴-H o con un ácido borónico o éster de o un reactivo de estannano orgánico en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, (Ph₃P)₄Pd, 5 diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), o Pd(OAc)₂) en un disolvente tal como DMF, NMP, dioxano, o DME, en presencia de un ligando tal como Ph₃P o tri-*o*-tolilfosfina y una base (por ejemplo, carbonato de potasio (K₂CO₃) o Na₂CO₃), opcionalmente con la adición de una base orgánica tal como TEA. Una cantidad catalítica de yoduro de cobre (1) se puede usar opcionalmente para esta reacción de acoplamiento.

El esquema 6 representa una vía sintética para preparar compuestos adicionales de fórmula I donde ambos R² y R⁴ son grupos arilo o heteroarilo grupos y R⁴ está adicionalmente sustituida con una amida (fórmula **1d**). 10

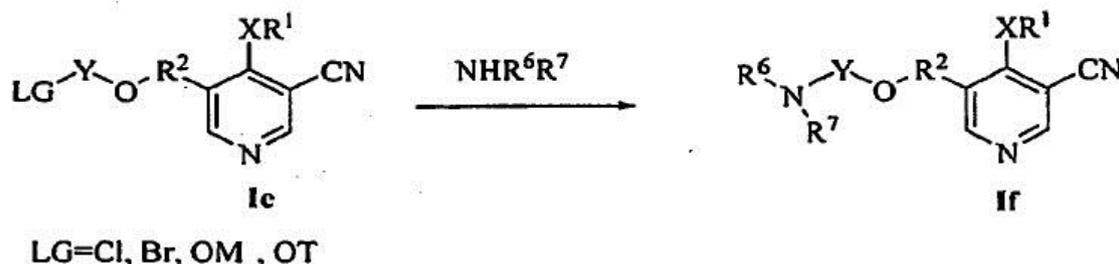
Esquema 6



Los compuestos de fórmula I donde R² está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo sustituido con un ácido carboxílico (fórmula **1c**) se pueden tratar con una amina de la fórmula NHR¹⁰R¹¹ en presencia de un catalizador (por 15 ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP)) y una amina orgánica (por ejemplo, TEA, DIEA, o piridina) en un disolvente tal como MeOH o EtOH a temperatura ambiente hasta temperaturas elevadas de 50-80°C para proporcionar los compuestos de fórmula **1d** como se describe.

Compuestos adicionales de fórmula I donde R² está sustituido con -O-Y-NR⁶R⁷ (fórmula **1f**) se pueden preparar como se representa en el esquema 7 dado a continuación, por el tratamiento de los compuestos de fórmula I donde R² se 20 sustituye con -O-Y-LG (fórmula **1c**), donde GS es Cl, Br, metanosulfonilo (mesilo, OM), o *p*-toluenosulfonilo (tosilo, OT), con una amina de la fórmula NHR⁶R⁷ en un disolvente tal como EtOH, DME o DMF opcionalmente en presencia de NaI o una base tal como K₂CO₃.

Esquema 7



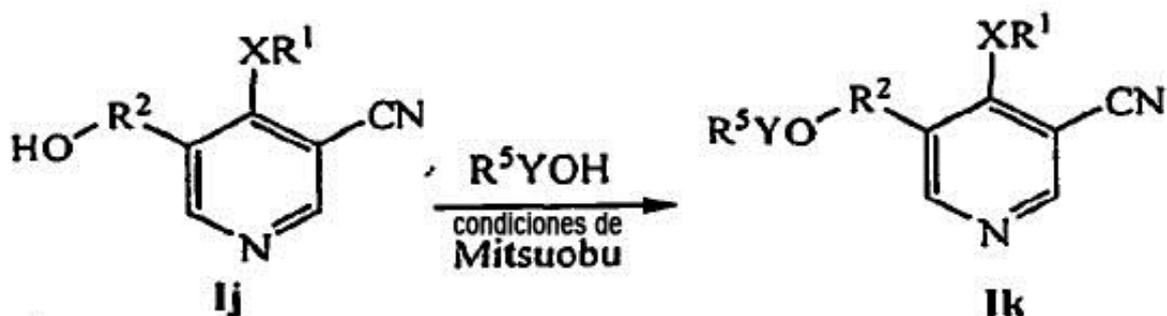
Como se representa en el esquema 8, los compuestos de fórmula I en los que R² se sustituye con -CH₂-NR⁶YR⁷ (fórmula **1h**), se pueden preparar tratando compuestos de fórmula I donde R² contiene una funcionalidad aldehído (fórmula **1g**), con una amina de la fórmula HNR⁶YR⁷ en presencia de un agente reductor (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio (Na(OAc)₃BH) o cianoborohidruro de sodio) en un disolvente tal como diclorometano (CH₂Cl₂) o THF con la adición de DMF o NMP opcional y preferentemente en presencia de ácido acético. Los 25 compuestos de fórmula I los que R² se sustituye por -CH₂-OH (fórmula **1i**) se pueden formar como un subproducto b de esta reacción de aminación reductora. 30

Esquema 8



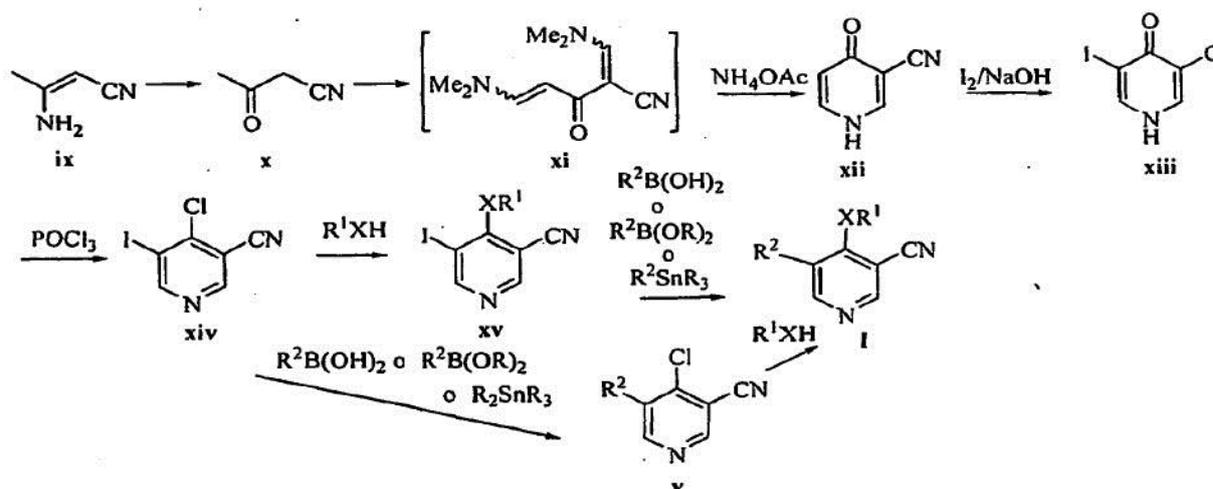
Como se representa en el esquema 9, los compuestos de fórmula I donde R^2 se sustituye por $-\text{OYR}^5$ (fórmula Ik) se pueden preparar tratando compuestos de fórmula I donde R^2 contiene una funcionalidad hidroxilo (fórmula Ij), con un alcohol de fórmula $R^5\text{YOH}$ en condiciones de Mitsunobu. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como THF en presencia de Ph_3P y bien de azodicarboxilato de dietilo o bien de azodicarboxilato de di-*t*-butilo.

Esquema 9



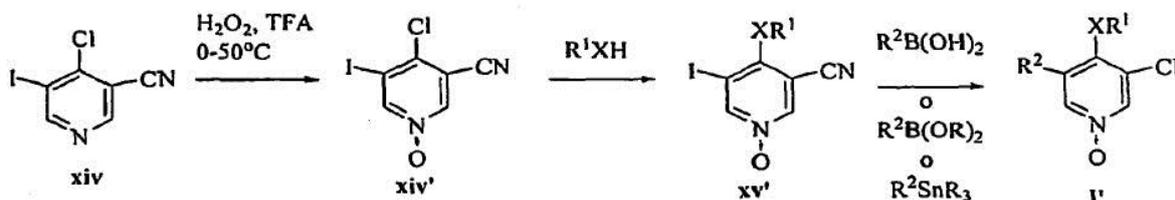
Compuestos adicionales de fórmula I en la que X no es un enlace, se pueden preparar como se muestra en el esquema 10, el esquema 11 y el esquema 12 dado a continuación.

10 Esquema 10

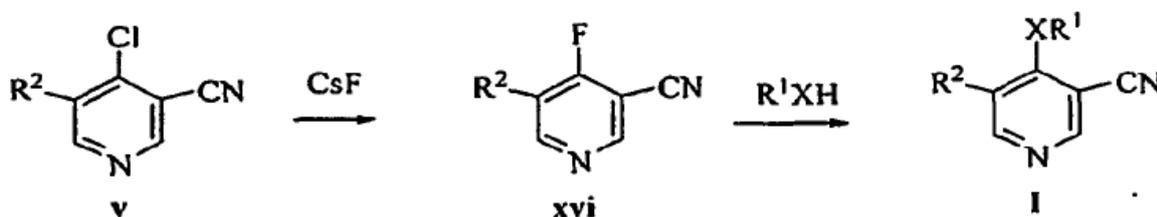


Una mezcla de 3-aminobut-2-enonitrilo **ix** se calienta en ácido (por ejemplo, HCl acuoso) para proporcionar acetoacetonitrilo **x**. Acetoacetonitrilo **x** se trata con *t*-butoxibis(dimetilamino)metano y DMF-DMA a una temperatura elevada para proporcionar 5-(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)mileno]-3-oxopent-4-enonitrilo **xi**, que se trata después con acetato de amonio en EtOH a reflujo para producir 4-hidroxinicotinonitrilo **xii**. (Se comunicó en la bibliografía una síntesis alternativa de 4-hidroxinicotinonitrilo: Broekman, F. W. et al., Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 81: 792-796 (1962)). Se calentó una mezcla de 4-hidroxinicotinonitrilo **xii** yodo y NaOH en agua durante la noche para proporcionar 4-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo **xiii**, que después se trató con POCl_3 a una temperatura elevada para proporcionar 4-cloro-5-yodonicotinonitrilo **xiv**. Se puede tratar después intermedio **xiv** con R^1XH , en el que X no es un enlace (por ejemplo, R^1NH_2 , R^1OH , R^1SH , etc.) para proporcionar el 5-yodo-nicotinonitrilo **xv** sustituido en 4. Tratamiento adicional con un ácido borónico $\text{R}^2\text{B(OH)}_2$, éster del ácido borónico $\text{R}^2\text{B(OR)}_2$ o estannano R^2SnR_3

(donde R, en cada caso, es un grupo alquilo inferior) proporciona compuestos de fórmula I. De forma alternativa, el intermedio **xiv** se puede tratar con un ácido borónico $R^2B(OH)_2$, un éster del ácido borónico $R^2B(OR)_2$ o un estannano R^2SnR_3 (donde R, en cada caso, es un grupo alquilo inferior), seguido de una reacción con R^1XH para proporcionar los compuestos de fórmula I.

5 **Esquema 11**

Como se representa en el esquema 11, tratamiento de 4-cloro-5-yodonitronitrilo **xiv** con un agente oxidante, preferentemente peróxido de hidrógeno, en ácido trifluoroacético a temperaturas de 0-50 °C, proporciona 4-cloro-5-yodo-1-oxi-nicotinonitrilo **xiv'**. Se prevé que la adición de R^1XH en las condiciones indicadas anteriormente proporcione compuestos de fórmula **xv'**. Se prevé que la adición de un ácido borónico, éster, o un organoestannano en las condiciones indicadas anteriormente proporciona compuestos de fórmula **I'**.

10 **Esquema 12**

Como se muestra en el esquema 12, el tratamiento de los compuestos de fórmula **v** con CsF en un disolvente tal como DMF proporciona un análogo 4-fluoro **xvi**. El desplazamiento subsiguiente del grupo 4-fluoro con R^1XH en un disolvente tal como DMSO proporciona compuestos de fórmula **I**.

Los aspectos de las presentes enseñanzas se pueden entender adicionalmente a la luz de los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como que limitan el alcance de las presentes enseñanzas en modo alguno.

Más específicamente, los siguientes ejemplos ilustran diversas rutas sintéticas que se pueden usar para preparar compuestos de fórmula I. Las condiciones de HPLC usadas en los ejemplos, se enumeran como sigue:

(a): columna: Prodigy ODS3, 4,6 x 150 mm, de Phenomenex (Torrance, CA); fase móvil A: al 0,02 % ácido trifluoroacético (TFA) en agua; fase móvil B: TFA al 0,02 % en CH_3CN , B al 10-95 % en 20 minutos (min); caudal: 1,0 ml/min.; temperatura de columna: 40 °C; longitud de onda de detección: 215 nm;

(b): columna: Prodigy ODS3, 4,6 x 150 mm, de Phenomenex (Torrance, CA); fase móvil A: ácido trifluoroacético (TFA) al 0,02 % en agua; fase móvil B: CH_3CN , B al 10-90 % B; caudal: 1,0 ml/min.; longitud de onda de detección: 215 nm;

(c): columna: Prodigy ODS3, 4,6 x 150 mm, a partir de Phenomenex (Torrance, CA); fase móvil A: ácido fórmico al 0,02 % en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0,02 % en acetonitrilo, B al 10-95 % en 3 minutos, B al 95-10 % en 1 min.; temperatura de columna: 40 °C; longitud de onda de detección: 215 nm;

(d): columna: YMC C18, 4,6 x 50 mm, 5 micrómetros, desde YMC (Kioto, Japón); fase móvil A: agua al 90 % + MeOH al 10 % + H_3PO_4 al 0,02 %; fase móvil B: MeOH al 90 % + agua al 10 % + H_3PO_4 al 0,02 %, B al 1-100 % en 2 min., hasta 10 min. B al 100 %; después B al 100-1 % en 1 min;

(e): columna: Aquasil C18, 2,1 x 50 mm, a partir de Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); gradiente de 5,5 min. de CH_3CN en agua/ácido fórmico; caudal: 0,8 ml/min.; longitud de onda de detección: 254 nm;

(f): columna: Xterra MS C18, 3,5 μm , 2,1 x 30 mm, de Waters Corp. (Milford, MA); gradiente de 5 minutos de CH_3CN en agua/ácido fórmico; caudal: 1,0 ml/min.; longitud de onda de detección: 215 nm;

(g): columna: Prodigy ODS3, 4,6 x 150 mm, a partir de Phenomenex (Torrance, CA); gradiente de 20 min. de CH_3CN en agua/TFA; caudal: 1,0 ml/min.; longitud de onda de detección: 215 nm;

(h): columna: Prodigy ODS3, 4,6 x 150 mm, a partir de Phenomenex (Torrance, CA); gradiente de 20 min. de metanol (MeOH) en agua/TFA; caudal: 1,0 ml/min.; longitud de onda de detección: 215 nm;

(i): columna: XBridge C18, 4,6 x 50 mm, a partir de Waters Corp. (Milford, MA); gradiente de 5,5 min. de CH₃CN en agua/ácido fórmico; caudal: 0,8 ml/min.; longitud de onda de detección: 254 nm;

5 (j): columna: Pursuit® PFP, 4,6 x 150 mm, desde Varian, Inc. (Palo Alto, CA); gradiente de 20 min. de CH₃CN en agua/TFA; caudal: 1,0 ml/min.; longitud de onda de detección: 215 nm; y

(k): columna: Aquasil C18, 2,1 x 50 mm, a partir de Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN, B al 0-100 % en 2,5 min.; caudal: 0,8 ml/min.; temperatura de columna: 40 °C; longitud de onda de detección: 254 nm.

10 Ejemplo 1: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 101

Una solución de ácido 3,4-dimetoxifenilacético (50 mM) en MeOH (100 ml) con ácido sulfúrico concentrado (H₂SO₄ conc.; 1 ml) o ácido clorhídrico concentrado (HCl conc.) se calentó a reflujo durante la noche. La concentración hasta sequedad en un evaporador rotatorio y bomba de alto vacío durante toda una noche dio el éster y un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1,0 l se le añadieron 50 ml de THF y se enfrió la mezcla de reacción a -78 °C. Se añadió gota a gota butillitio (BuLi, 1,6 M, 14,4 ml, 23 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Se añadió gota a gota acetonitrilo (1,3 ml, 25 mmol) en 30 ml de THF al matraz en medio de agitación y enfriamiento. Después de 2 horas (h) de agitación, se añadió éster metílico del ácido (3,4-dimetoxifenil)acético (2,3 g, 11 mmol) a la mezcla coloidal blanca resultante en el matraz. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h adicionales, seguidas de la adición de solución de cloruro de amonio saturada (NH₄Cl, 75 ml) a -78°C. Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio (Na₂SO₄), se filtró para retirar el agente de secado y se evaporó hasta sequedad para dar el producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (EtOAc) al 30-70 % en hexanos para proporcionar 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-butironitrilo en forma de un aceite de color ámbar que solidifica, 1,8 g (75 %).

25 A una solución de 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-butironitrilo (5,0 g, 23 mmol) en DMF (12 ml) se añadió dimetilformamida-dimetilacetil (DMF-DMA, 13,5 ml, 101 mmol) y la solución se calentó a 122 °C durante la noche. Concentración en un evaporador rotatorio en alto vacío dio un sólido naranja-rojo. Se disolvió este sólido en EtOH (100 ml) y se añadió acetato de amonio en exceso y se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente (t.a.) durante 1 h; a continuación los sólidos se recogieron por filtración y se lavó con EtOH (frío) para dar 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxinicotinonitrilo (4,1 g, al 69 %) como un sólido marrón. Se concentró el filtrado sobre un evaporador rotatorio y se purificó el residuo en gel de sílice con MeOH al 0-25 % en CH₂Cl₂ para dar una cantidad adicional de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxinicotinonitrilo.

35 Una solución de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxinicotinonitrilo (4 g, 15,7 mmol) en oxicloruro de fósforo (POCl₃, 25 ml) se calentó a 125 °C durante 1,5 h, después se enfrió hasta t.a. y se vertió en una mezcla de hielo/hidróxido de sodio 3 N (NaOH)/EtOAc. Se agitó la mezcla y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄) se filtró y se concentró para dar 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (3,9 g, al 91 %) como un sólido marrón.

40 Se calentó una mezcla de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (824 mg, 3 mmol), 5-aminoindol (396 mg, 3 mmol) y Pyr.HCl (345 mg, 3 mmol) en EtEtOH (25 ml) a reflujo durante 8 h, se enfrió hasta t.a. y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con MeOH al 0-25 % en CH₂Cl₂ para dar 977 mg (rendimiento del 88 %) de un aceite amarillo amarronado, que se trituró con MeOH/éter etílico para dar 525 mg (47 %) de 5-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **101** como un sólido amarillo amarronado. EM 371,2 (M+H), tiempo de retención: 1,70 min. ^(a).

45 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **101** y usando la amina apropiada en la última etapa, se prepararon los compuestos en la tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo retención HPLC (min.)	dem/e [M+H] iónica de observada
102	4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotino-nitrilo	1,85 ^(a)	390
103	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(isoquinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo	1,50 ^(a)	383

(continuación)

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	m/e [M+H] iónica de observada
104	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo	1,61 ^(a)	383
105	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)nicotinonitrilo	2,06 ^(a)	386
106	4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	1,75 ^(a)	390
107	4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	2,03 ^(a)	372
108	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo	1,65 ^(a)	371
109	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	1,62 ^(a)	371
110	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo]	2,15 ^(a)	385
111	4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	2,01 ^(a)	376,1
112	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-naftilamino)nicotinonitrilo	2,22 ^(a)	382,1

Ejemplo 2: Preparación de 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 113

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrilo (ejemplo 1), se preparó 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo a partir de ácido 3-bromofenilacético. 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **113** se preparó a continuación usando dos procedimientos.

- 5 **Procedimiento A:** Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **101** (Ejemplo 1), se preparó el compuesto del título a partir de 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida eluyendo con MeOH al 0-25 % en CH₂Cl₂. EM: 389,0 (M+H), Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min. ^(a)

- 10 **Procedimiento B:** Se calentó a reflujo gota a gota una solución de 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo (4,42 g, 15 mmol), 5-aminoindol (1,99 g, 15 mmol) en EtEtOH (44 ml) durante 12 horas, a continuación se enfrió a t.a.. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NaHCO₃, después de esto precipitó el producto en bruto. El último se filtró y el sólido en bruto se disolvió en CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1:1 para dar 4,2 g (rendimiento del 72 %) del compuesto del título como un sólido amarillo espumoso. EM: 389,0 (M+H), Tiempo de retención de HPLC: 1,92 min. ^(a)

15 Ejemplo 3: Preparación de 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 114

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 2, procedimiento B, se preparó 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo a partir de 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo y 4-aminoindol. EM: 389,2 (M+H).

Ejemplo 4: Preparación de 5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 115

- 20 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (ejemplo 1), se preparó 5-(2-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo a partir de ácido 2-bromofenilacético. Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **113** (ejemplo 2, procedimiento B), se preparó 5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **115** a partir de 5-(2-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo. EM: 389,0 (M+H).

25 Ejemplo 5: Preparación de 5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 116

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (ejemplo 1), se preparó 5-(4-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo a partir de ácido 4-bromofenilacético. Siguiendo procedimientos

análogos a los descritos para preparar el compuesto **113** (ejemplo 2, procedimiento B), se preparó 5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **116** a partir de 5-(4-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo. EM: 389,0 (M+H).

5 **Ejemplo 6: Preparación de 5-(3-metoxi-4-(2-metoxietoxi) fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 478**

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **113** (procedimiento B), se preparó 5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi) fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo. Tiempo de retención de HPLC: 8,0 min. (9); intervalo de fusión: 208-210 °C; y HRMS: 429,19278.

Ejemplo 7: Preparación de 5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 117

10 Una mezcla de 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **113** (39 mg, 0,1 mmol), (Ph₃P)₄Pd (2,3 mg, 0,002 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2M (0,1 ml) en DME (2 ml) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno durante 5 min., a continuación se añadió ácido 3-aminofenilborónico (17 mg, 0,11 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta t.a., se filtró la mezcla y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar
15 5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **117**. EM: 402 (M+H), Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min. ^(a).

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **117**, se sintetizaron compuestos **118-150** en la tabla 3 a partir de 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **113**, 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **114**, 5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **115** o 5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **116** y el ácido borónico apropiado.

20

Tabla 3

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	m/e de la iónica observada [M+H]	Intervalo de fusión (°C)
118	5-(4'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,01 ^(a)	412	N/D
119	5-(4'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	1,71 ^(a)	402	N/D
120	N-{3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-il}acetamida	1,87 ^(a)	444	N/D
121	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-4-ilfenil)nicotinonitrilo	1,50 ^(a)	388	N/D
122	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida	1,88 ^(a)	458	N/D
123	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida	2,04 ^(a)	498	N/D
124	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(1H-pirrol-3-il)fenil]nicotinonitrilo	1,84 ^(a)	374	N/D
125	5-(2-bromofenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	403,0	N/D
126	5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	9,3 ^(a)	389,0	N/D
127	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo	2,20 ^(a)	401,5	N/D
128	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo	2,20 ^(a)	401,5	N/D
129	5-(2'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,18 ^(a)	421,9	N/D

(continuación)

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	m/e de la especie iónica observada	[M+H] ⁺	Intervalo de fusión (°C)
130	5-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,23 ^(a)	421,9		N/D
131	5-(4'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,24 ^(a)	421,9		N/D
132	5-(3'-cianobifenil-3-il)-4-(1 H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,04 ^(a)	412,5		N/D
133	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-3-carboxílico	2,80 ^(a)	431,5		N/D
134	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico	1,91 ^(a)	431,5		N/D
135	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico	N/D	431,1		N/D
136	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo	2,08 ^(a)	393,5		N/D
137	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-3-ilfenil)nicotinonitrilo	1,59 ^(a)	388,5		N/D
138	4-(1H-indol-5-y(amino)-5-(3-pirimidin-2-ilfenil)nicotinonitrilo	1,80 ^(a)	389,4		N/D
139	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(4-metil-2-tienil)fenil]nicotinonitrilo	2,50 ^(a)	405,1		N/D
140	5-[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,31 ^(a)	433,1		N/D
141	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo	2,39 ^(a)	391,1		N/D
142	5-[3-(3-furil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,30 ^(a)	375,1		N/D
143	5-(2'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,37 ^(a)	419,1		N/D
144	5-(3'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,38 ^(a)	419,1		N/D
145	5-(4'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,40 ^(a)	419,1		N/D
146	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[2-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo	2,28 ^(a)	391,1		N/D
147	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo	N/D	393,2		N/D
148	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida	N/D	498,3		N/D

(continuación)

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	m/e iónica observada [M+H]	Intervalo de fusión (°C)
149	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo	N/D	484,3	N/D
150	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	421,1	196-199 (descom.)

Ejemplo 8: Preparación de 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrilo 151

Se agitaron ácido 3-nitrofenilacético (9,5 g, 52 mmol) y cloruro de tionilo (20 ml) durante la noche a t.a., a continuación se evaporó hasta sequedad. En un matraz separado se suspendió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 5,5 g, 1,4 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió terc-butílicoacetato (8,8 g, 62 mmol). Después de 15 min., se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-nitrofenilacetilo de lo anterior en THF. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta t.a. y se agitó durante 4 h, se desactivó por la adición de salmuera y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

A una solución de éster terc-butílico de ácido 2-ciano-4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butírico (9,5 g, 31 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió TFA (4 ml) y se calentó la solución a reflujo durante 2 h, a continuación se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar 4,0 g de 4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butironitrilo (al 37 % a lo largo de 2 etapas).

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto 101 (Ejemplo 1), 4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butironitrilo se convirtió a 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)-nicotinonitrilo 151. EM: 356 (M+H), Tiempo de retención de HPLC: 2,50 min. ^(a).

Ejemplo 9: Preparación de N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]fenil}acetamida 152

A una solución de 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrilo 151 (9 mg, 0,025 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió hidracina (20 ul) y níquel de Raney (2-5 mg). Se agitó la mezcla durante 2 h después se filtró a través de celite y se concentró el filtrado para dar el producto reducido en bruto que se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y piridina (20 ul) y se añadió cloruro de acetilo (20 ul). Después de agitar durante 1 h, se evaporó la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4 mg). EM: 366,0 (M+H), Tiempo de retención de HPLC: 1,61 min. ^(a).

Ejemplo 10: Preparación de 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi) fenil]nicotinonitrilo 153

A una solución agitada de ácido 3-hidroxi-4-metoxifenilacético (24,8 g, 136 mmol) en 200 ml de MeOH, se añadió 1 ml de H₂SO₄ y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. El metanol se retiró por evaporación al vacío y se vertió el residuo en solución de NaHCO₃ saturada y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron después a continuación con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 23,9 g (rendimiento del 90 %) de éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxifenilacético como un aceite amarillo.

A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxifenilacético (5,0 g, 25,5 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (TBAI, 0,941 g, 2,5 mmol) y éter 2-bromoetilmetílico (4,6 ml, 50,9 mmol) en 150 ml de acetona se añadió Cs₂CO₃ (17,4 g, 53,4 mmol). Se agitó la mezcla durante 21,5 h a reflujo. Se concentró la mezcla y se repartió el residuo entre agua y EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 8,15 g de un aceite naranja, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-50 % en hexano para dar 5,33 g (rendimiento del 82 %) de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenilacético como un aceite de color amarillo claro.

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 ml se añadieron 10 ml de THF anhidro y se enfrió a -78 °C. Se añadió N-butilitio (2,5 M en hexano, 8,06 ml, 12,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota CH₃CN anhidro (0,696 ml, 13,3 mmol) en 5 ml de THF anhidro a -78 °C. Después de 1 h de agitación, se añadió gota a gota éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenilacético (1,10 g, 4,3 mmol) en 10 ml de THF anhidro a mezcla coloidal blanca resultante. Se agitó la mezcla de reacción durante otras 2 h, seguido por la adición de solución saturada de NH₄Cl -78 °C. Se calentó la solución a t.a., se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los productos orgánicos combinados con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOAc al 30-60 en hexanos para proporcionar 769 mg (rendimiento del 68 %) de 4-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-oxo-butironitrilo como un aceite incoloro.

5 A una solución agitada de 4-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-oxo-butironitrilo (9,91 g, 34,5 mmol) en 20 ml de DMF anhidro se añadió DMF-DMA (20,2 ml, 152 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 100 °C durante 15 h y se concentró al vacío. La materia prima se mezcló con 3,4-dimetoxibencilamina (0,687 ml, 41,4 mmol) en 20 ml de tolueno anhidro y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOH al 50-100 %/hexano para proporcionar 8,5 g (rendimiento al 55 %) de 1-(3,4-dimetoxibencil)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carbonitrilo como una espuma de color amarillo/naranja.

10 Se calentó a reflujo una solución de 1-(3,4-dimetoxibencil)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-1,4-dihidropiridina-carbonitrilo (300 mg, 0,666 mmol) y cloruro de litio (LiCl, 254 mg, 6 mmol) en 2,5 ml de POCl₃ durante 2,5 h. El POCl₃ en exceso se retiró mediante evaporación al vacío y después se co-evaporó con tolueno. Se disolvió el residuo en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 N enfriado en hielo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre anhídrido MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío y se trituró el sólido resultante con alcohol isopropílico para proporcionar 166 mg (rendimiento del 78 %) de 4-cloro-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-nicotinonitrilo como un sólido blanquecino.

15 A una solución agitada de 4-cloro-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-nicotinonitrilo (100 mg, 0,313 mmol), aminoindol (62 mg, 0,47 mmol), DavePhos (37 mg, 0,094 mmol) y K₃PO₄ (99,8 mg, 0,47 mmol) en 4 ml de éter dimetílico de etilenglicol anhidro se añadió Pd₂(dba)₃ (28,7 mg, 0,031 mmol). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 2 h, a continuación se enfrió, se filtró a través de celite, se concentró al vacío y se cristalizó por determinación del título con éter/hexano para proporcionar 42,5 mg (rendimiento del 33 %) del compuesto del título 153 como un sólido canela. EM: 415,1 (M+H), Tiempo de retención de HPLC: 7,70 min^(b).

20 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto 153 y usando la amina apropiada, se prepararon los compuestos en la tabla 4.

Tabla 4

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] iónica observada
154	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	7,70 ^(b)	415,2
155	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	8,50 ^(b)	415,2
156	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	7,85 ^(b)	433,1
157	5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	8,50 ^(b)	429,1
158	4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	10,7 ^(b)	417,0

Ejemplo 11: Preparación de 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo 159

25 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenilacético en el ejemplo 9, se preparó [3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]acetato de etilo a partir de éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético. Se preparó a continuación 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo **159** siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-nicotinonitrilo **153** (ejemplo 9). EM: 415,2 (M+H), Tiempo de retención de HPLC: 7,9 min^(b).

30 Los compuestos en la tabla 5 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos para preparar el compuesto **153** a partir de 4-cloro-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo.

Tabla 5

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención HPLC (min.)	dem/e [M+H] iónica deobservada
160	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-fenil]nicotinonitrilo	7,8 ^(b)	415,2
161	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-fenil]nicotinonitrilo	8,6 ^(b)	415,2
162	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-nicotinonitrilo	7,8 ^(b)	433,0
163	5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)indol-5-il]amino]nicotinonitrilo fenil]-4-[(2-metil-1H-	8,7 ^(b)	429,1

Ejemplo 12: Preparación de 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietoxi) fenil]nicotinonitrilo 164

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 9, se preparó 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo 164 a partir de ácido 3-hidroxifenilacético. EM: 385,2 (M+H), Tiempo de retención de HPLC: 7,10 min. ^(b).

Ejemplo 13: Preparación de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)-nicotinonitrilo 165

10 A una solución agitada de éster metílico de ácido 3-hidroxifenilacético (22,6 g, 136 mmol) y p-toluenosulfonato de 2-cloroetilo (40 g, 171 mmol) en 900 ml de acetona se le añadió Cs₂CO₃ (88,8 g, 272 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción a continuación, se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-7 % en hexanos para proporcionar 28,9 g (rendimiento del 90 %) de éster metílico del ácido [3-(2-cloroetoxi)fenil]-acético como un aceite incoloro.

15 A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1,0 litros se añadieron 150 ml de THF anhidro y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-butillitio (2,5 M en hexano, 52,5 ml, 131 mmol). Se añadió gota a gota subsiguientemente CH₃CN anhidro (7,2 ml, 138 mmol) en 150 ml de THF anhidro al matraz en medio de agitación y enfriamiento. Después de 1 h de agitación, se añadió gota a gota éster metílico del ácido [3-(2-cloroetoxi)fenil]-acético (15 g, 66 mmol) en 20 ml de THF anhidro a la mezcla coloidal blanca resultante en el matraz. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h adicionales, seguidas de la adición de mezcla 4:1 de MeOH:ácido acético (AcOH) a -78 °C. Se diluyó la solución con 500 ml de agua y se extrajo con EtOAc (4 x 150 ml). Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se eliminó el AcOH residual concentrando al vacío con tolueno. El residuo se hizo pasar a través de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ para proporcionar 4-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-3-oxo-butironitrilo como un sólido blanquecino, 16,0 g (rendimiento del 99 %).

25 A una solución agitada de 4-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-3-oxo-butironitrilo (16,0 g, 67,0 mmol) en 100 ml DMF anhidro se añadió DMF-DMA (19,7 ml, 148 mmol) y TEA (9,4 ml, 67,0 mmol) y se calentó la solución a 100 °C durante 2,5 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se hizo pasar a través de Magnesol® y se concentró. La materia prima se agitó después con 3,4-dimetoxibencilamina (11 ml, 74 mmol) en 100 ml de tolueno anhidro a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar 11,8 g (rendimiento del 41 %) de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-1-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-3-carbonitrilo como un sólido blanquecino.

30 Se añadió gota a gota una solución de 5-[3-(2-cloroetoxi)-fenil]-1-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (2,5 g, 5,9 mmol) y LiCl (2,3 g, 53 mmol) en 22 ml de POCl₃. Se calentó a reflujo durante 2,5 h. El exceso de POCl₃ se retiró concentrando al vacío. Se disolvió el residuo en 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH 3 N enfriado en hielo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre anhidro MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 1,3 g

35 (rendimiento del 75 %) de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]nicotinonitrilo como un sólido blanquecino.

40 A una solución agitada de 4-cloro-5-[3-metoxi-3-(2-cloroetoxi)fenil]-nicotinonitrilo (200 mg, 0,68 mmol), 4-aminoindol (135 mg, 1 mmol), DavePhos (80 mg, 0,20 mmol) y K₃PO₄ (216 mg, 1 mmol) en 4 ml de éter dimetílico de etilenglicol anhidro se añadió Pd₂(dba)₃ (62 mg, 0,07 mmol). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 2 h a continuación se enfrió, se filtró con celite, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 5-50 % en CH₂Cl₂ para proporcionar 155 mg (rendimiento del 59 %) de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)-nicotinonitrilo **165** como un sólido canela. EM: 389,1 (M+H), Tiempo de

retención de HPLC: 9,60 min. ^(a).

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto 165, los compuestos **166** y **167** se prepararon en la tabla 6 a partir de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-nicotinonitrilo.

Tabla 6

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] iónica observada
166	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo	9,91 ^(a)	389,1
167	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	9,45 ^(a)	389,1

5 **Ejemplo 14: Preparación de 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-nicotinonitrilo 168**

10 Procedimiento A: Una solución agitada de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)-nicotinonitrilo **165** (100 mg, 0,26 mmol) y N-metilpiperazina (262 mg, 2,6 mmol) en 2,5 ml de EtOH se calentó hasta 105 °C durante 7 h. Se enfrió la reacción, se vertió en 25 ml de agua y se enfrió a 0 °C. Se filtró el sólido y se secó al vacío a 50 °C durante la noche para proporcionar 40 mg (rendimiento del 34 %) del compuesto del título como un sólido marrón.

15 Procedimiento B: Se calentó una mezcla de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)-nicotinonitrilo **165** (150 mg, 0,39 mmol), N-metilpiperazina (390 mg, 3,9 mmol) y NaI (cantidad catalítica) en DME (2,0 ml) a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 2-15 % en CH₂Cl₂ para dar 141 mg (rendimiento del 79 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

20 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el procedimiento A para preparar compuestos **168**, se prepararon compuestos **169-171** en la tabla 7 a partir de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **165**; se prepararon compuestos **172** y **173** a partir de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo **166**; y se prepararon los compuestos **174** y **175** a partir de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **167**. Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el procedimiento B para preparar el compuesto **168**, se prepararon los compuestos **176** a **177** en la tabla 7 a partir de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **167**.

Tabla 7

Compuesto	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min.)	m/e [M+H] iónica observada
168	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo	5,01 ^(a)	453,2
169	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletotoxi)fenil]nicotinonitrilo	5,40 ^(a)	424,2
170	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletotoxi)fenil]nicotinonitrilo	5,20 ^(a)	440,2
171	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-piperidin-1-iletotoxi)fenil]nicotinonitrilo	3,91 ^(a)	438,2
172	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletotoxi)fenil]nicotinonitrilo	5,97 ^(a)	424,2
173	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletotoxi)fenil]nicotinonitrilo	5,52 ^(a)	440,2

(continuación)

Compuesto	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min.)	m/e [M+H] iónica observada
174	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletotoxi)fenil]nicotinonitrilo	5,14 ^(a)	424,2
175	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletotoxi)fenil]nicotinonitrilo	5,33 ^(a)	440,2
176	5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	1,35 ^(c)	414,4
177	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{2-[(2-pirrolidin-1-iletol)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	0,67 ^(c)	467,5

Ejemplo 15: Preparación de 5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 178

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 12, se preparó 4-cloro-5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]nicotinonitrilo a partir de (3-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de metilo. Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **113** (ejemplo 2, procedimiento B), se preparó 5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **178** a partir de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-nicotinonitrilo. EM: 419,1 (M+H); intervalo de fusión: 153-155 °C.

Siguiendo procedimientos para preparar el compuesto **168** (ejemplo 13, procedimiento A), se prepararon compuestos **179-183** en la tabla 8 a partir de 5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **178**.

Tabla 8

Compuesto	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada
179	5-[3-[2-(dietilamino)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	0,613 ^(c)	456,2
180	5-[3-[2-(diisopropilamino)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	0,597 ^(c)	484,2
181	5-[3-[2-(bencilamino)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	1,038 ^(c)	490,2
182	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-metoxietil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	0,456 ^(c)	458,2
183	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	0,533 ^(c)	498,1

10 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación del compuesto **168** (Ejemplo 13, Procedimiento B), se prepararon compuestos en la tabla 9.

Tabla 9

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e de iones observados [M+H]	HRMS [M+H]	Intervalo de fusión (°C)
345	5-(4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	7,7 ^(g)	442,2	442,22426	186-188
414	5-(4-[2-(2-hidroxietil)amino]etoxi]fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,41 ^(e)	428,2	N/A	N/A
415	5-(4-[2-(3-hidroxiopropil)amino]etoxi]fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,41 ^(e)	442,2	N/A	N/A
416	5-(4-[2-(2-etoxietil)amino]etoxi]fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,51 ^(e)	456,2	N/A	N/A
417	5-[4-[2-(2-(dimetilamino)etil)amino]etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,32 ^(e)	455,2	N/A	N/A
418	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo	1,48 ^(e)	438,2	N/A	N/A
419	5-(4-[2-(bencilamino)etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,62 ^(e)	474,2	N/A	N/A
420	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-[2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etoxi]fenil]nicotinonitrilo	1,31 ^(e)	481,3	N/A	N/A
421	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino)etoxi]fenil]nicotinonitrilo	1,35 ^(e)	493,3	N/A	N/A
422	5-(4-[2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-iletoksi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,47 ^(e)	482,2	N/A	N/A
423	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-iletoksi]fenil]nicotinonitrilo	1,36 ^(e)	521,3	N/A	N/A
424	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-morfolin-4-il)piperidin-1-iletoksi]fenil]nicotinonitrilo	1,36 ^(e)	535,3	N/A	N/A

(continuación)

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e de iones observados [M+H]	HRMS [M+H]	Intervalo de fusión (°C)
425	5-[4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,50 ^(e)	481,3	N/A	N/A
426	5-[4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,36 ^(e)	481,3	N/A	N/A
427	5-[4-[2-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,36 ^(e)	497,3	N/A	N/A
428	5-[4-(2-[4-(2-dimetilamino)etil]piperazin-1-il)etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,36 ^(e)	524,3	N/A	N/A
429	5-[4-(2-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino)etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,34 ^(e)	492,2	N/A	N/A
430	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo	1,53 ^(e)	530,3	N/A	N/A
431	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-piridin-4-il)piperazin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo	1,40 ^(e)	530,3	N/A	N/A
432	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-[2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi]fenil]nicotinonitrilo	1,55 ^(e)	475,2	N/A	N/A
433	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-[2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etoxi]fenil]nicotinonitrilo	1,47 ^(e)	475,2	N/A	N/A
434	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-[2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etoxi]fenil]nicotinonitrilo	1,44 ^(e)	475,2	N/A	N/A
435	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-fenil)piperidin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo	1,76 ^(e)	528,3	N/A	N/A

(continuación)

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e de iones observados [M+H]	HRMS [M+H]	Intervalo de fusión (°C)
438	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-benzoturan-2-il]nicotinonitrilo	1,312 ^(v)	507,1	N/A	N/A
472	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]nicotinonitrilo	4,6 ^(g)	481,3	481,2715	168-169
473	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-morpholin-4-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo	5,1 ^(g)	468,3	N/A	176-177
474	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo	5,7 ^(g)	466,3	466,2608	169-170
475	5-[4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	5,0 ^(g)	426,3	426,22905	180-181
491	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil]nicotinonitrilo	4,8 ^(g)	495,4	495,28638	149-151
496	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo	4,4 ^(g)	467,4	467,25576	167-168
502	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil]nicotinonitrilo	0,7 ^(g)	495,4	495,28504	204-207
504	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	7,1 ^(b)	452,2	452,246	96,9-98,6
505	5-[4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]fenil]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	5,9 ^(b)	468,2	468,23924	96,0-97,2
506	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo	4,7 ^(b)	521,3	521,30196	187-190
520	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo	6,5 ^(b)	N/A	453,24093	125-128 (descom.)

Ejemplo 16: Preparación de 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}fenil)nicotinonitrilo 184

A 5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **150** (100 mg, 0,238 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y NMP (0,5 ml), enfriados con un baño de agua helada, se añadieron Na(OAc)₃BH (264 mg, 1,2 mmol) y N-metilpiperazina (133 ml, 1,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante la noche y se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por TLC preparativa eluyendo con un MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para dar 63 mg (rendimiento del 53 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM: 505,2 (M+H); intervalo de fusión: 120-123 °C.

Siguiendo de procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **184**, se prepararon compuestos **185-187** en la tabla 10 a partir de 5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **150**.

Tabla 10

Compuesto	Nombre del compuesto	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (°C)
185	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-tienil]fenil)nicotinonitrilo	492,1	103-107 (descom.)
186	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-tienil]fenil)nicotinonitrilo	490,2	135-137
187	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	450,1	102-107 (descom.)

Ejemplo 17: Preparación de 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 188

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 1, 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-cloronicotinonitrilo se preparó a partir de (3-bromo-4-metoxifenil)acetato de metilo. Siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente para preparar el compuesto **101** (ejemplo 1), 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-cloronicotinonitrilo se trató con 5-aminoindol para producir 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **188**. EM: 419,2 (M+H); intervalo de fusión: 148-150 °C.

Los compuestos **189-193** en la tabla 11 se prepararon a partir de 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **188** y ácido borónico apropiado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **114** (ejemplo 6).

Tabla 11

Compuesto	Nombre del compuesto	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (°C)
189	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo	423,1	122-124
190	5-(4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	451,1	140-142
191	5-(3'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	451,1	134-136
192	5'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentil-2'-metoxibifenil-4-carboxamida	528,2	155-157
193	5-(2'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	451,1	158-160

Ejemplo 18: Preparación de 5-[3-benciloxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 194

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 1, se preparó 5-(3-benciloxifenil)-4-cloronicotinonitrilo a partir de (3-benciloxifenil)acetato de metilo. Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **113** (ejemplo 2, procedimiento B), se preparó 5-[3-benciloxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **194** a partir de 5-(3-(benciloxi)fenil)-4-cloronicotinonitrilo. EM: 417,3 (M+H); intervalo de fusión: 165-166 °C.

Ejemplo 19: Preparación de 5-[4-benciloxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 195

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 1, se preparó 5-(4-benciloxifenil)-4-cloronicotinonitrilo

a partir de (4-benciloxifenil)acetato de metilo. Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto **113** (ejemplo 2, procedimiento B), se preparó 5-[4-benciloxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo **195** a partir de 5-(4-benciloxifenil)-4-cloronicotinonitrilo. EM: 417,1; intervalo de fusión: 163-165 °C.

Ejemplo 20: Preparación de 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida **196**

- 5 A una solución de ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico **134** (40 mg, 0,09 mmol) y BOP (41 mg, 0,09 mmol) en DMF (1 ml) se añadió solución de metilamina en MeOH (2M, 47 µl, 0,09 mmol) seguido de TEA (19 µl, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a t.a. La mezcla de reacción en bruto a continuación, se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO, 1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 16 mg de 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida **196** (39 %). EM: 444,2 (M+H); tiempo de retención de HPLC: 2,10 min. ^(a).

15 Los compuestos **197-214** en la tabla 12 se preparan a partir del ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico **134** usando un procedimiento análogo al descrito anteriormente. De forma similar, los compuestos **215** y **216** en la tabla 12 se preparan a partir de la 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico ácido **135** usando un procedimiento análogo al descrito anteriormente.

Tabla 12

Compuesto	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada
197	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida	2,28 ^(a)	486,2
198	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(1-etilpropilo)bifenil-4-carboxamida	2,30 ^(a)	500,2
199	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxiethyl)bifenil-4-carboxamida	1,99 ^(a)	474,2
200	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxiethyl)bifenil-4-carboxamida	2,11 ^(a)	488,2
201	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopropilbifenil-4-carboxamida	2,14 ^(a)	470,2
202	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclohexilbifenil-4-carboxamida	2,35 ^(a)	512,2
203	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bifenil-4-carboxamida	2,04 ^(a)	527,2
204	N-bencil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida	2,29 ^(a)	520,2
205	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo	2,23 ^(a)	484,2
206	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo	2,12 ^(a)	500,2
207	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bifenil-3-il]nicotinonitrilo	1,97 ^(a)	513,2
208	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-3-carboxamida	N/D	498,4
209	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxiethyl)bifenil-4-carboxamida	2,05 ^(a)	502,2
210	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(3-hidroxiethyl)bifenil-4-carboxamida	2,03 ^(a)	488,2
211	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-[2-(metilamino)etil]bifenil-4-carboxamida	1,94 ^(a)	487,2

(continuación)

Compuesto	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada
212	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida	2,17 ^(a)	521,2
213	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)bifenil-4-carboxamida	2,15 ^(a)	521,2
214	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-4-ilmetil)bifenil-4-carboxamida	2,12 ^(a)	521,1
215	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida	2,26 ^(a)	486,2
216	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxiethyl)bifenil-4-carboxamida	1,99 ^(a)	474,2

Ejemplo 21: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 217

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto 113 (ejemplo 2, procedimiento B), se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo y 5-amino-7-metilindol. EM: 385,3 (M+H).

5 Ejemplo 22: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 218

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto 113 (ejemplo 2, procedimiento B), se preparó 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **218** a partir de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo y 5-amino-4-metilindol. EM: 385,2 (M+H); intervalo de fusión: 130-133 °C.

Ejemplo 23: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1H-indol-5-il (metil)amino]nicotinonitrilo 219

- 10 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para preparar el compuesto 113 (ejemplo 2, procedimiento B), se preparó 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1H-indol-5-il(metil)amino]nicotinonitrilo **219** a partir de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo y (1H-indol-5-il)-metilamina. EM: 385,1; intervalo de fusión: 224-226 °C (descom.).

Ejemplo 24: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-iloxi)nicotinonitrilo 220

- 15 Se calentó una mezcla de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (120 mg, 0,44 mmol), 5-hidroxiindol (71 mg, 0,53 mmol) y K₂CO₃ (91 mg, 0,66 mmol) en CH₃CN (4,0 ml) a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta t.a., se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se recogió el precipitado por filtración y se lavó con éter conteniendo MeOH para dar 121 mg (al 74 %) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-iloxi)nicotinonitrilo **220** como un sólido canela. EM: 372,2; intervalo de fusión: 192-194 °C.

20 Ejemplo 25: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-il)nicotinonitrilo 221

- 25 Se calentó una mezcla de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (120 mg, 0,44 mmol), ácido indol-5-borónico (77 mg, 0,48 mmol), Pd (PPh₃)₄ (25 mg, 0,022 mmol) y NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml) en DME (4,0 ml) a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. Los compuestos orgánicos combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un jarabe marrón, que se purificó por cromatografía en capa fina preparativa eluyendo con MeOH al 3 %/CH₂Cl₂ para dar 94 mg (61 %) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-il)nicotinonitrilo **221** como un sólido blanquecino. EM: 356,2 (M+H); intervalo de fusión: 215-217 °C.

Ejemplo 26: Preparación de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 222

- 30 Se calentó una mezcla de 3-aminobut-3-enonitrilo (100 g, 1,22 mol) y HCl conc. (125 ml) en agua (125 ml) a 80 °C durante 2 h, se enfrió hasta t.a. y se filtró para retirar el sólido. El filtrado se extrajo con EtOAc y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo semisólido que se destiló al vacío para dar 77,4 g (76 %) de acetoacetoneitrilo (73-77 °C/339,97- 666,61 pascales.).

- 35 Se calentó una mezcla de acetoacetoneitrilo (41 g, 493 mmol), t-butoxibis(dimetilamino)metano (86 g, 493 mmol) y DMF-DMA (263 ml, 1,97 mol) a 100 °C durante la noche y se evaporó para retirar los productos volátiles. Se trituró el residuo con hexanos/éter (1:1) y se recogieron los sólidos por filtración y se lavaron con hexanos/éter (1:1) y una cantidad mínima de EtOAc para dar 64,3 g (67 %) de 5-(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enonitrilo como un sólido de color amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- Se calentó a reflujo una mezcla de 5-(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enonitrilo (64,3 g, 333 mmol) y acetato de amonio (126 g, 1,66 mol) en EtOH (1,8 l) durante 60 h y se concentró para retirar el disolvente. El residuo semisólido resultante se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con EtOAc seguido por CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó a un volumen reducido. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con EtOAc y una cantidad mínima de EtOH. El procedimiento de evaporación y cristalización se repitió para obtener más producto sólido del licor madre. Los sólidos blanquecinos combinados proporcionaron 20,9 g de 4-hidroxinicotinonitrilo (al 53 %); intervalo de fusión: 234-236 °C.
- De forma alternativa, 4-hidroxinicotinonitrilo se puede sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en Broekman, F. W. et al., Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 81: 792-796 (1962).
- Se calentó una mezcla de 4-hidroxinicotinonitrilo (45,7 g, 381 mmol), yodo (96,6 g, 381 mmol) y NaOH (19,8 g, 825 mmol) en agua (600 ml) a 85 °C durante la noche, se enfrió a t.a. y se diluyó con agua. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con agua para dar 57,5 g (61 %) de 4-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo como un sólido canela. P.f. > 245 °C.
- Se calentó una mezcla de 4-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo (57,5 g, 234 mmol) y POCl₃ (200 ml) a 100 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para retirar el exceso de POCl₃. El residuo se enfrió en un baño de agua helada, se ajustó a pH 8-9 con NaOH 10 N acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo sólido resultante se lavó con una cantidad mínima de metanol y cloruro de metileno para dar 46,5 g (al 75 %) de 4-cloro-5-yodonicotinonitrilo como un sólido marrón. Intervalo de fusión: 120-122 °C.
- Se calentó a reflujo una mezcla de 4-cloro-5-yodonicotinonitrilo (5,0 g, 18,9 mmol) y 5-amino-4-metilindol (3,0 g, 20,8 mmol) en EtOH (100 ml) durante 3 días, se enfrió hasta t.a. y se diluyó con Na₂SO₄ ac. saturado (300 ml). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar 5,3 g (75 %) de 5-yodo-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo como un sólido gris. Intervalo de fusión: 192-194 °C; EM (MH): 375,1.
- A una mezcla de 5-yodo-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (200 mg, 0,53 mmol), ácido 2-benzofuranborónico (173 mg, 1,07 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (31 mg, 0,027 mmol) en DME (4,0 ml) se añadió Na₂CO₃ acuoso 2,0 M (0,8 ml). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 2 h, se enfrió a t.a. y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó por HPLC para dar 35 mg de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 222 como un sólido amarillo. EM: 365,2 (M+H); tiempo de retención de HPLC: 11,4 min. ^(a).

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 222, se prepararon los compuestos en la tabla 13.

Tabla 13

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	HPLC de retención Tiempo (min.)	m/e iónica observada [MH] ⁺	HRMS observada [MH] ⁺
412	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,72 ^(a)	385,2	N/D
413	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	3,7 ^(b)	365,4	N/D
453	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2'-(morfolin-4-ilmetil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo	N/D	0,339 ⁽¹⁾	425,0	N/D
460	5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	151-153	10,3 ⁽⁹⁾	N/D	417,14818
463	5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	190-192	8,3 ⁽⁹⁾	359,2	359,09612

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	HPLC de retención tiempo (min.)	m/e iónica observada [MH] ⁺	HRMS observada [MH] ⁺
466	5-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	224-226	11,4 ^(g)	379,3	379,15464
467	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo	250 (descom.)	4,9 ^(g)	326,2	326,13969
469	2'-cloro-4-((4-metil-1H-indol-5-il)amino)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo	134-135	8,3 ^(g)	360,2	360,10099
470	5-{2-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	N/D	501,4	501,21649
471	2'-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	N/D	7,2 ^(g)	360,2	360,10091
477	5-[3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	8,6 ^(g)	N/D	529,18902
488	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilamino)nicotinonitrilo	235-236	6,2 ^(g)	372,3	372,14654
489	5-(5-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	225-227 (descom.)	N/D	343,2	343,11964
494	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	9,6 ^(g)	403,2	N/D
498	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	N/D	8,8 ^(g)	419,2	419,12665
507	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-morfolin-4-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	> 245	5,6 ^(g)	N/D	411,19329
508	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-piperidin-1-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	> 245	6,0 ^(g)	N/D	409,21414
509	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo	> 245	5,5 ^(g)	N/D	327,13563
510	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo	> 245	9,3 ^(g)	N/D	410,20928
511	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo	> 245	7,1 ^(g)	412,3	412,18835

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	HPLC de retención tiempo (min.)	m/e iónica observada [MH] ⁺	HRMS observada [MH] ⁺
512	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo	> 245	6,9 ^(g)	396,3	396,19427
513	5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	> 245	6,7 ^(g)	370,3	370,17834
514	5-(1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	> 245	11,3 ^(g)	N/D	381,11811
515	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	N/D	N/D	389,11768
516	5-(5-formil-3-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	241-244 (descom.)	7,4 ^(g)	359,3	N/D
517	5-(4-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	240-242 (descom.)	8,0 ^(g)	343,3	N/D
519	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	> 245	5,1 ^(g)	326,2	326,14049
523	1-óxido de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)-nicotinonitrilo	N/D	8,5 ^(g)	387,3	387,14545
525	1-butil-3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)urea	142,7-147,2	8,9 ^(g)	439,1	439,2241
526	(4-{S-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)carbamato de metilo	216,4-219,2	7,8 ^(g)	398,3	398,1611
527	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de bencilo	200,9-203	10,9 ^(g) 10,9	492,3	492,1830
528	(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de 4-metoxibencilo	115-116	11,2 ^(g)	522,3	522,1946
545	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metoxi-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	7,5 ^(g)	401,2	401,1613
546	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fluoro-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	8,2 ^(g)	389,2	389,1410
549	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	8,8 ^(g)	399,2	399,1819

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	HPLC de retención tiempo (min.)	m/e iónica observada [MH] ⁺	HRMS observada [MH] ⁺
550	5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	200-202 (descom.)	N/D	382,3	N/D
551	5-(5-formil-2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	7,3 ^(g)	383,3	N/D
555	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1,4-dimetil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	233-234 (descom.)	8,9 ^(g)	399,3	N/D
556	ácido 3-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]piridin-3-il}benzoico	> 250	7,0 ^(g)	369,3	N/D
557	5-(2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	6,7 ^(g)	355,3	N/D
558	5-(3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	8,4 ^(g)	355,3	N/D
559	5-(4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	8,3 ^(g)	355,3	N/D
560	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-fenilnicotinonitrilo	N/D	8,0 ^(g)	325,3	N/D
561	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(2-tienilo)nicotinonitrilo	N/D	8,2 ^(g)	331,2	N/D
562	4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]-5-(3-tienilo)nicotinonitrilo	N/D	7,7 ^(g)	331,2	N/D
563	5-(3-furil)-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	7,0 ^(g)	315,3	N/D
566	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-ciclopropilurea	N/D	7,2 ^(g)	423,4	N/D
567	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-metilurea	N/D	6,4 ^(g)	397,4	N/D
568	3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-1,1-dimetilurea	N/D	6,9 ^(g)	411,4	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	HPLC de retención tiempo (min.)	m/e iónica observada [MH] ⁺	HRMS observada [MH] ⁺
569	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)morfolina-4-carboxamida	N/D	6,8 ^(g)	453,4	N/D
570	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-nitrofenil)nicotinonitrilo	N/D	9,0 ^(g)	370,2	N/D
571	5-(4-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	5,8 ^(g)	340,2	N/D
572	5-(3-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	6,1 ^(g)	340,2	N/D
573	5-(2-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	7,7 ^(g)	340,2	N/D
574	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	8,1 ^(g)	368,3	N/D
575	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	8,0 ^(g)	368,3	N/D
576	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida	N/D	6,6 ^(g)	382,3	N/D
577	N-(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida	N/D	9,3 ^(g)	382,3	N/D
578	N-(3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida	N/D	6,6 ^(g)	382,3	N/D
579	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-2-metilpropanamida	N/D	8,2 ^(g)	410,4	N/D
580	4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-N-metilbenzamida	N/D	6,1 ^(g)	382,3	N/D

Ejemplo 27: Preparación de 5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **224**

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 25, se preparó 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **223** a partir de 5-yodo-4-[(1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo, EM: 395,1 (M+H); intervalo de fusión: 206-208 °C (descom.).

10 A 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **223** (166 mg, 0,38 mmol) en THF (7 ml) se añadió dimetilamina en THF (2,0 M, 0,58 ml, 1,15 mmol) seguida de ácido acético (126 mg, 2,09 mmol). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 1 h y se le añadió dimetilamina adicional (1,2 ml, 2,30 mmol). Después de agitar a t.a. durante una hora adicional, se le añadió Na(OAc)₃BH (242 mg, 1,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h y se repartió entre HCl diluido y EtOAc. Los extractos acuosos combinados se basificaron con NaHCO₃ acuoso y se extrajeron con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se

purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para dar 115 mg (65 %) de 5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **224** como un sólido amarillo pálido. EM: 424,2 (M+H); tiempo de retención de HPLC: 2,1 min. ⁽²⁾.

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **224**, se prepararon los compuestos en la tabla 14.

Tabla 14

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] ⁺ iónica observada	HRMS (MH) ⁺ observada
382	5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,75 ^(e)	422,2	N/D
383	5-(5-[(2-hidroxietil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,69 ^(e)	438,2	N/D
384	5-(5-[(3-hidroxiopropil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,71 ^(e)	452,2	N/D
385	5-(5-[(2,3-dihidroxiopropil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,71 ^(e)	468,2	N/D
386	5-(5-[(2,3-dihidroxiopropil)(metil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,69 ^(e)	482,2	N/D
387	5-{5-[(ciclohexilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	2,04 ^(e)	478,6	N/D
388	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo	N/D	1,76 ^(e)	464,2	N/D
389	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo	N/D	1,81 ^(e)	448,2	N/D
391	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)metil]-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo	196-199	1,58 ^(e)	505,3	N/D
392	5-(5-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,77 ^(e)	492,2	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] ⁺ iónica observada	HRMS (MH) ⁺ observada
393	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	N/D	1,59 ^(e)	531,3	N/D
394	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,61 ^(e)	545,3	N/D
395	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	N/D	1,58 ^(e)	547,3	N/D
396	5-[5-[(4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,58 ^(e)	534,3	N/D
397	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	N/D	1,83 ^(e)	540,2	N/D
398	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	N/D	1,85 ^(e)	485,2	N/D
399	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	N/D	1,75 ^(e)	485,2	N/D
400	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	N/D	1,71 ^(e)	485,2	N/D
401	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo	N/D	0,914 ^(f)	414,0	N/D
402	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-4-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo	N/D	0,388 ^(f)	412,0	N/D
403	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	0,322 ^(f)	495,1	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] ⁺ observada	HRMS (MH) ⁺ observada
404	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furilo}nicotinonitrilo	N/D	0,288 ^(t)	481,1	N/D
405	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furilo}nicotinonitrilo	N/D	0,324 ^(t)	497,1	N/D
406	5-{5-[(dietilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	0,356 ^(t)	400,0	N/D
407	5-{5-[(dibutilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	1,497 ^(t)	456,1	N/D
408	5-{5-[(bencilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	0,819 ^(t)	433,9	N/D
409	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(3-fenilpropil)amino]metil}-2-furilo}nicotinonitrilo	N/D	0,316 ^(t)	398,0	N/D
410	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo	N/D	0,873 ^(t)	430,0	N/D
411	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo	N/D	1,381 ^(t)	462,0	N/D
436	5-(5-{4-[(dimetilamino)piperidin-1-il]metil}-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	0,280 ^(t)	455,0	N/D
437	5-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	0,407 ^(t)	455,0	N/D
449	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo	N/D	0,314 ^(t)	437,0	N/D
450	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo	N/D	0,298 ^(t)	408,0	N/D
451	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo	N/D	0,381 ^(t)	424,0	N/D
452	5-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	0,263 ^(t)	381,9	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] ⁺ iónica observada	HRMS (MH) ⁺ observada
454	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo	N/D	0,355 ^(f)	437,0	N/D
455	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo	N/D	0,320 ^(f)	408,0	N/D
456	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo	N/D	0,425 ^(f)	424,0	N/D
457	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	0,678 ^(f)	382,0	N/D
459	5-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	5,0 ^(g)	455,4	455,23501
461	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo	212-214	6,9 ^(g)	N/D	462,22967
486	5-{5-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	174-176 (descom.)	5,9 ^(g)	481,4	481,26968
487	5-{5-[(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	170-172 (descom.)	7,2 ^(g)	462,3	462,15913
521	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo	171-172	10,7 ^(h)	N/D	493,21682

Ejemplo 28: Preparación de 5-(4-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 226

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 25, se preparó 5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **225** a partir de 5-yodo-4-[(1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo. EM: 327,1 (M+H); intervalo de fusión: 235-237 °C.

10 A una suspensión de 5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **225** (100 mg, 0,31 mmol), terc-butilo (1S)-1-bencil-2-hidroxietilcarbamato (77 mg, 0,31 mmol) y Ph₃P (97 mg, 0,37 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió azodicarboxilato de dietilo (64 mg, 0,37 mmol) por medio de una jeringa sobre 6 min. Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 21 h y se trató con HCl concentrado (200 mg). Después de calentar a 60 °C durante una hora, la reacción repartió la mezcla entre NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 4 %/CH₂Cl₂) para dar 42 mg (al 30 %) de 5-(4-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **226** como un sólido blanco. EM: 460,4 (M+H); intervalo de fusión: 83-85 °C.

15 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-(4-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo **226**, se preparó 5-(4-[(2R)-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-3-ilamino)nicotinonitrilo **458**. Tiempo de retención de HPLC: 6,2 min.^(g); EM: 460,2 (M+H); punto de fusión: 95-96 °C; y HRMS: 460,21519.

Ejemplo 29: Preparación de **228** de **4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo 228** y **5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 229**

5 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 25, se preparó 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **227** a partir de 5-yodo-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo. EM: 409,2 (M+H); intervalo de fusión: 185-187 °C.

10 Se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (8,0 mg, 0,13 mmol) a una mezcla agitada de 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **227** (40 mg, 0,098 mmol), piperidina (10 mg, 0,12 mmol) y ácido acético (7,0 mg, 0,12 mmol) en EtOH (3,0 ml). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante la noche y se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml). Se añadieron gel de sílice y bicarbonato de potasio (20 mg) y la mezcla se concentró para dar un residuo sólido que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 3 % en CH₂Cl₂) para dar **26** mg (57 %) de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo **228** como un sólido blanquecino (EM: 478,3 (M+H); intervalo de fusión: 180-182 °C; Tiempo de retención de HPLC: 7,1 min.) y 7 mg (18 %) de 5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **229** como un sólido blanquecino (EM: 411,3 (M+H); intervalo de fusión: 174-175 °C, tiempo de retención de HPLC: 8,6 min. ^(a)).

15 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo **228**, se prepararon los compuestos siguientes:

20 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienilo} nicotinonitrilo **464**. Tiempo de retención de HPLC: 4,9 min. ^(g); EM: 443,4 (M+H); punto de fusión: 255 °C (descom.); y HRMS: 443,20223; y

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furilo}nicotinonitrilo **468**. Tiempo de retención de HPLC: 5,2 min. ^(g); EM: 427,3 (M+H); punto de fusión: 245 °C (descom.); y HRMS: 427,22449.

Ejemplo 30: Preparación de 4-cloro-5-yodo-1-oxi-nicotinonitrilo

25 A una solución de 4-cloro-5-yodo-nicotinonitrilo (529 mg, 2,0 mmol) en TFA (5 ml) se añadió H₂O₂ (al 30 % en peso en H₂O, 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se calentó a 50 °C durante 8 h y se concentró. Al residuo se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) seguido por extracción con EtOAc/THF. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por una cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂-THF = 10:1) para dar 202 mg (36 %) de 4-cloro-5-yodo-1-oxi-nicotinonitrilo como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 31: Preparación de 4-fluoro-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi) fenil]nicotinonitrilo

35 Se disolvió 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (2,0 g, 7,3 mmol) en DMF (70 ml) y se trató con CsF (2,2 g, 14,6 mmol). Después la solución resultante se calentó a 80 °C durante 2 h, se añadieron CsF adicionales (1 g, 7 mmol) y el calentamiento se continuó durante la noche. Se purificó el producto en bruto por cromatografía (EtOAc/Hex) para dar 300 mg de 4-fluoro-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo.

Ejemplo 32: Preparación de 5-amino-6-metilindol

40 3-metil-4-nitroanilina se trató con yodo y sulfato de plata para dar 2-yodo-5-metil-4-nitroanilina. El tratamiento de la nitroanilina con 2-(trimetilsilil)acetileno según las condiciones típicas de Sonogashira dio 5-metil-4-nitro-2-[(trimetilsilil)etnil]anilina, que se trató con una base en una solución metanólica para dar 2-etnil-5-metil-4-nitroanilina. Un ciclación inducida por base subsiguiente a una temperatura elevada dio 5-nitro-6-metilindol, que se trató a una condición de hidrogenación a presión alta para proporcionar 5-amino-6-metilindol.

Ejemplo 33: Preparación de 5-amino-4-fluoroindol

45 Tratamiento de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona, preparada a partir de 4-fluoroindol (véase, por ejemplo., documento EP 0645385A1), con H₂SO₄ concentrado y HNO₃ fumante en ácido acético glacial dio 1-(4-fluoro-5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona. La desprotección del grupo acetilo con Na₂S en etanol acuoso proporcionó 4-fluoro-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol, que se trató con 2,3-diciano-5,6-dicloro-parabenzoquinona (DDQ) para proporcionar 4-fluoro-5-nitroindol. Una hidrogenación posterior sobre Pd/C dio 5-amino-4-fluoroindol.

Ejemplo 34: Preparación de 5-amino-4-metoxiindol

50 Tratamiento de 1-(4-fluoro-5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona con bases de Claisen en CH₃OH dio 4-metoxi-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol, que se trató con DDQ seguido de una hidrogenación a lo largo de Pd/C para producir 5-amino-4-metoxiindol.

Ejemplo 35: Preparación de 5-amino-2,4-dimetilindol

La adición de MeMgBr a 2-metil-5-nitroindol seguida de hidrogenación sobre Pd/C proporciona 5-amino-2,4-dimetilindol.

Ejemplo 36: Preparación de 5-amino-4-etilindol

La adición de EtMgBr a 5-nitroindol seguida de hidrogenación sobre sobre Pd/C 5-amino-4-etilindol.

5 **Ejemplo 37: Preparación de 5-amino-7-cloro-4-metilindol**

5-cloro-2-metil-4-nitroanilina se trató con anhídrido acético, en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en CH₂Cl₂ para proporcionar N-(5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)acetamida, que se hace reaccionar con bromuro de vinilmagnesio a -40 °C hasta temperatura ambiente para dar N-(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)acetamida. La desprotección del grupo acetilo por calentamiento en una solución de HCl acuosa a la temperatura de reflujo proporciona 5-amino-7-cloro-4-metilindol.

Ejemplo 38: Preparación de 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenilboronato de diisopropilo

4-bromo-3-clorofenol se hacer reaccionar con 1-metil-4-(2-hidroxi)etil)piperazina según las condiciones de Mitsunobu para proporcionar 1-[2-(4-bromo-3-clorofenoxi)etil]-4-metil-piperazina.

15 1-[2-(4-bromo-3-clorofenoxi)etil]-4-metil-piperazina se hacer reaccionar con n-BuLi a 0 °C en presencia de borato de triisopropilo para dar 2-cloro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenilboronato de diisopropilo tras calentar a temperatura ambiente.

Ejemplo 39: Preparación de tributil-(5-(2-cloroetoxi)benzofuran-2-il) estannano

Se trató 5-metoxibenzofurano se trató con 2,4,5-colidina y Lil a 170 °C para proporcionar benzofuran-5-ol, que se hizo reaccionar con 2-cloroetil-p-toluenosulfonato y Cs₂CO₃ para dar 5-(2-cloroetoxi)-1-benzofurano.

20 El tratamiento de 5-(2-cloroetoxi)-1-benzofurano con n-BuLi durante 16 h seguido por la adición de cloruro de tributilestaño a -50 °C dio tributil-(5-(2-cloroetoxi)benzofuran-2-il)-estannano tras calentar a temperatura ambiente.

Ejemplo 40: Preparación de 4-(3-cloropropoxi)fenilboronato de diisopropilo

Se hace reaccionar 4-bromofenol con 2-cloropropil-p-toluenosulfonato y Cs₂CO₃ para dar 1-bromo-4-(3-cloro-propoxi)benceno.

25 Tratamiento de 1-bromo-4-(3-cloropropoxi)benceno con n-BuLi a 0 °C en presencia de borato de triisopropilo dio 4-(3-cloropropoxi)fenilboronato de diisopropilo tras calentar a temperatura ambiente.

Ejemplo 41: Preparación de 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxifenilboronato de diisopropilo

4-bromo-2-metoxifenol se hacer reaccionar con 2-cloroetil-p-toluenosulfonato y Cs₂CO₃ a 50 °C durante 4 h para dar 1-bromo-4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenceno.

30 Tratamiento de 1-bromo-4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenceno con n-BuLi a 0 °C en presencia de borato de triisopropilo dio 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxifenilboronato de diisopropilo a temperatura ambiente.

Ejemplo 42: Preparación de 4-((4-(tributilestannil)piridin-2-il)metil)morfolina

35 4-cloro-2-picoleno (10,00 g, 78,74 mmol) en 2-butanona (100 ml) se trató con yoduro de sodio (50,00 g, 335,82 mmol) y ácido yodhídrico (12 ml, al 57 %) y se calentó la mezcla resultante a la temperatura de reflujo durante 18 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente a presión reducida. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se concentró para dar un jarabe de color pardo oscuro, que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 25 % en hexanos) para dar 4-yodo-2-picoleno como un jarabe naranja que después cristalizó a un sólido rojo (12,3 g, rendimiento del 71 %).

40 Se trató 4-yodo-2-picoleno (10,00 g, 45,66 mmol) en tetracloruro de carbono seco (200 ml) con NBS (9,75 g, 54,78 mmol) y peróxido de benzoílo (550 mg, 2,27 mmol) en nitrógeno y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido con diclorometano, que se combinó con el filtrado. La solución orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 % en hexanos) para dar 2-(bromometil)-4-yodopiridina como un sólido amarillo (4,00 g).

45 Se trató 2-(bromometil)-4-yodopiridina (500 mg, 1,68 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) con morfolina (1,00 g, 11,48 mmol) y yoduro de sodio (13 mg, 0,09 mmol) y la solución resultante se calentó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se concentró para dar 4-[(4-yodo-2-piridinil)metil]morfolina como un sólido marrón (315 mg, rendimiento al 62 %).

Tratamiento de 4-[(4-yodo-2-piridinil)metil]morfolina con n-BuLi a 0 °C y cloruro de tributilestaño dio 4-[(4-(tributilestannil)piridin-2-il)metil]morfolina.

Ejemplo 43: Preparación de 2-(3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: Preparación de 1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno

- 5 Se agitaron orto-catecol (4,75 g, 43 mmol), 2-bromo-1-metoxietano (15 g, 108 mmol) y carbonato de potasio (18 g, 129 mmol) en 200 ml de DMF a 80 °C durante la noche. La suspensión se dividió entre agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua 4 veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 9,9 g de 1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno.

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno

- 10 Se agitaron 1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno (8,1 g, 31,9 mmol) y N-bromosuccinimida (6,2 g, 35 mmol) en 50 ml de DMF a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con 200 ml de EtOAc y se lavó con NaOH 1N y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 9,7 g (92 %) de 4-bromo-1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno.

Etapa 3: 2-(3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- 15 Se mezclaron 4-bromo-1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno (4 g, 12 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,5 g, 13,8 mmol), KOAc (3,5 g, 36 mmol) y Pd (dppf)₂Cl₂ (490 mg, 0,6 mmol) en 50 ml de DMSO y se calentó la suspensión resultante a 80 °C durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó 4 veces con agua. Se concentró la capa orgánica para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar 4,8 g de 2-(3,4-bis(2-metoxietoxi) fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

20 Ejemplo 44: Preparación de 2-[4-(2-metoxietoxi) fenil]4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1 g, 4,5 mmol), 2-metoxietanol (450 mg, 5,9 mmol) y trifetilfosfina (1,6 g, 5,9 mmol) en THF (35 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,7 ml, 5,9 mmol, 40 % en tolueno) a 0-5 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 h y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano, 5 % al 20 %) para proporcionar 989 mg (79 %) de 2-[4-(2-metoxietoxi) fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un sólido blanco.
- 25

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente, se prepararon los siguientes ésteres borónicos:

- 2-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano,
 2-[4-(4-clorobutoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y

- 30 2-[3-(4-clorobutoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

Ejemplo 45: Preparación de 1-benzofuran-5-carbaldehído

- A una solución de 1-benzofuran-5-carbonitrilo (5,0 g, 34,9 mmol) en CH₂Cl₂ en nitrógeno a -15 a -20 °C se le añadió DIBAL-H (41,9 ml, 41,9 mmol, 1M/heptano), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -15 °C y se agitó la mezcla de reacción a -15 a -20 °C durante otros 10 min. La mezcla de reacción después se desactivó por medio de la adición gota a gota de HCl 2N acuoso, manteniendo la temperatura por debajo de la temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 4,0 g (78 %) de 1-benzofuran-5-carbaldehído como un aceite amarillo.
- 35

Ejemplo 46: Preparación de 2-(tributilestannil)-1-benzofuran-5-carbaldehído

- A una solución de N-metilpiperazina (0,75 g, 7,5 mmol) en hexano (15 ml) a 0 °C en nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (3 ml, 7,43 mmol, 2,5M/hexanos) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 40 min. Se añadió 1-benzofuran-5-carbaldehído (1,0 g, 6,8 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 15 min. Después de la adición de tetrametiletilediamina (TMEDA) (1,7 g, 14,96 mmol), se añadió una solución de n-BuLi (6,0 ml, 14,86 mmol, 2,5M/hexanos) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante un total de 18 h. Después se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió THF (30 ml), se enfrió la mezcla de reacción a -50 °C, se añadió gota a gota cloruro de tributilestaño (4,87 g, 14,96 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -50 °C durante 15 min. y a temperatura ambiente durante 5-6 h. Se desactivó la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo en éter dietílico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró y se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, al 2 %) para dar 1,0 g (34 %) de 2-(tributilestannil)-1-benzofuran-5-carbaldehído como un aceite amarillo.
- 40
- 45
- 50

Ejemplo 47: Preparación de 5-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-ilboronato de dimetilo

Se trató 1-benzofuran-5-carbaldehído con piperidina y triacetoxiborohidruro de sodio en la aminación reductora de protocolo estándar para proporcionar 1-(5-benzofuranilmetil)piperidina.

El tratamiento de 1-(5-benzofuranilmetil)piperidina con butilitio y trimetilborato a baja temperatura proporcionó 5-(piperidin-1-ilmetil)benzofuran-2-ilboronato de dimetilo.

Ejemplo 48: Preparación de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 465

Se calentó una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (2,5 g, 6,7 mmol), 2-(tributylestannil)-1-benzofuran-5-carbaldehído (4,35 g, 10 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,38 g, 0,34 mmol) en DMF (25 ml) a 120 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua, dando como resultado una suspensión. Se retiró el material insoluble por filtración y el residuo se lavó exhaustivamente con acetato de etilo. Después, la fase orgánica (de filtrado) se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1:1) para dar 2,0 g (76 %) de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo como un sólido amarillo. Tiempo de retención de HPLC: 10,7 min. ^(h); EM: 393,2 (M + H); punto de fusión: 235-237 °C; y HRMS: 393,13484. Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 465, se prepararon los compuestos en la tabla 15.

Tabla 15

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] iónica observada
484	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	10,5 ^(g)	379,2
495	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	393,2

Ejemplo 49: Preparación de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il] nicotinonitrilo 462

A una solución de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (800 mg, 2,04 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (40 ml) y NMP (5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno, se le añadió N-metilpiperazina (613 mg, 6,12 mmol) seguida de ácido acético glacial (674 mg, 11,22 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Triacetoxiborohidruro de sodio (2,38 g, 11,22 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y HCl 1N acuosa. Se lavó la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se trató con NaOH 1N acuoso después de esto precipitaron los sólidos. Se recogieron los sólidos y se disolvieron en CH₂Cl₂. La solución se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y se purificó el residuo por cromatografía en columna (MeOH/CH₂Cl₂, 6 % al 7,5 %) para dar 560 mg (58 %) de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo como un sólido amarillo. Tiempo de retención de HPLC: 5,9 min. ^(a); intervalo de fusión: 162-165 °C (descom.); y HRMS: 477,24093.

Ejemplo 50: Preparación de 5-(5-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 392 y 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 481

Un procedimiento alternativo para preparar 5-(5-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **392** se describe a continuación (comparar el ejemplo 27).

A una suspensión de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (200 mg, 0,51 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (10 ml) y NMP (1 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno se le añadió 4-(hidroximetil)piperidina (176 mg, 1,53 mmol) seguida de ácido acético glacial (153 mg, 2,55 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (540 mg, 2,55 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/CH₂Cl₂, 3 % al 20 %) para dar 128 mg (51 %) de 5-(5-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **392** como un sólido amarillo y 23,8 mg de 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **481** como un sólido amarillo. Compuesto **392**: Tiempo de retención de HPLC: 6,4 min. ^(g); intervalo de fusión: 196-199 °C; y HRMS: 395,15023. Compuesto **481**: Tiempo de retención de HPLC: 8,9 min. ^(g); EM: 395,3 (M + H); intervalo de fusión: 232-234 °C; y HRMS: 395,15023.

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-(5-

{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **392** y 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **481**, los compuestos en la tabla 16 se prepararon.

Tabla 16

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] ⁺ iónica observada	HRMS (MH) ⁺ observada
390	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]metil)-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo	125 (descom.)	5,3 ⁽⁹⁾	491,4	491,25451
485	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	192-194	5,8 ⁽⁹⁾	463,4	463,22532
497	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	202,4-205,2	6,0 ⁽⁹⁾	477,4	477,2395
499	5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	9,0 ⁽⁹⁾	395,3	395,14956
500	5-{5-[(dietilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	6,9 ⁽⁹⁾	450,3	450,2296
518	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tienilo}nicotinonitrilo	185-187	N/D	443,4	443,20262
536	4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-piridin-3-il)-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	183-185	N/D	563,4	563,2768
538	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil)-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo	239-241	N/D	541,3	541,2011
539	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}nicotinonitrilo	165-168	3,4 ⁽⁹⁾	441,3	441,2510
552	5-{2-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	4,8 ⁽⁹⁾	467,4	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] ⁺ iónica observada	HRMS (MH) ⁺ observada
553	5-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	129-132	7,8 ^(f)	N/D	N/D
554	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	120 (descom.)	6,7 ^(g)	493,5	N/D

Ejemplo 51: Preparación de la sal de trifluoroacético de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo 540

5 Se agitó una mezcla de 4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il)-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (63 mg, 0,11 mmol) en ácido trifluoroacético al 10 %/CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 4 h, se concentró al vacío y se purificó el residuo por HPLC preparativa (columna: Prodigy ODS3, 4,6 x 150 mm, de Phenomenex (Torrance, CA); fase móvil A: ácido trifluoroacético (TFA) al 0,02 % en agua; fase móvil B: TFA al 0,02 % en CH₃CN, B al 10-95 % en 25 minutos (min); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de columna: 40 °C; longitud de onda de detección: 254 y 215 nm) para proporcionar 46 mg (50 %) de la sal de trifluoroacético de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo **540** como un sólido naranja. 10 Tiempo de retención de HPLC: 5,8 min. (a); EM: 463,3 (M + H); punto de fusión: 113-115 °C; y HRMS: 463,2234.

Ejemplo 52: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino]nicotinonitrilo 530

15 Se añadió gota a gota una solución de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-cloronicotinonitrilo (120 mg, 0,44 mmol) y 4-metil-7-aminoindol (77,8 mg, 0,52 mmol) en etanol (2,5 ml) a la temperatura de reflujo durante 24 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con NH₄OH acuoso y se concentró al vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/CH₂Cl₂ al 5 % al 25 %) para proporcionar 48 mg (29 %) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino]nicotinonitrilo **530** como un sólido blanquecino. Tiempo de retención de HPLC: 9,0 min. (a); EM: 385,3 (M + H); y HRMS: 385,1659.

20 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino]nicotinonitrilo **530**, se preparó 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-7-ilamino)nicotinonitrilo **544**. Tiempo de retención de HPLC: 8,6 min. (a); HRMS: 371,1498; intervalo de fusión: 205-207 °C.

Ejemplo 53: Preparación de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 537

25 Se calentó una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (250 mg, 0,67 mmol), 1-metil-5-(tributylestannil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (véase por ejemplo, patente de los EE.UU. N.º 6.521.618) (401 mg, 1,0 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (24 mg, 0,034 mmol) y trietilamina (74,9 mg, 0,74 mmol) en dioxano (6 ml) a la temperatura de reflujo durante 22 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se suspendió el residuo en CH₂Cl₂ y se filtró y se lavó el sólido con CH₂Cl₂. El filtrado y los lavados combinados se 30 concentraron al vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo/CH₂Cl₂, 20 % al 90 %; MeOH/acetato de etilo, 5 %) para proporcionar 103 mg (43 %) de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **537** como un sólido de color amarillo oscuro. EM: 355,2 (M + H); intervalo de fusión: 200-202 °C; y HRMS: 357,1458.

35 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **537**, se prepararon los compuestos en la tabla 17.

Tabla 17

Compuesto	Nombre del compuesto	Intervalo de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M + H] iónica observada	HRMS (M + H) observada
542	5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	239-241	4,2 ⁽⁹⁾	329,2	329,1510
564	5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	4,4 ⁽⁹⁾	329,3	N/D
565	4'-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo	N/D	8,1 ⁽⁹⁾	326,3	N/D

Ejemplo 54: Preparación de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)nicotinonitrilo 541

5 Se calentó a reflujo una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (120 mg, 0,32 mmol), 2-(tributylestannil)-1,3-tiazol (340 mg, 0,91 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (28 mg, 0,04 mmol) y trietilamina (36 mg, 0,35 mmol) en dioxano (4 ml) durante 24 h. 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)nicotinonitrilo se obtuvo siguiendo el tratamiento y procedimientos de purificación como se describen para la preparación de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 541. Tiempo de retención de HPLC: 10,1 min.⁽⁹⁾; EM: 332,2 (M + H); intervalo de fusión: 245-247 °C; y HRMS: 332,0964.

10 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **541**, se preparó 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-4-il)nicotinonitrilo **543**. Tiempo de retención de HPLC: 7,7 min.⁽⁹⁾; EM: 332,2 (M + H); intervalo de fusión: 245-247 °C; y HRMS: 332,0966.

Ejemplo 55: Preparación de 5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 482

15 Se calentó una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (100 mg, 0,27 mmol), 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (98 mg, 0,35 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0) (16 mg, 0,014 mmol) en DME (6 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (4 ml) 95 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, se secó al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/CH₂Cl₂, 2 % al 4 %) para proporcionar 75 mg (70 %) de
20 5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo como un sólido canela. Tiempo de retención de HPLC: 8,2 min.⁽⁹⁾; EM: 399,3 (M + H); intervalo de fusión: 208-210 °C; y HRMS: 399,18056.

Ejemplo 56: Preparación de 5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 483

25 Se calentó una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (100 mg, 0,27 mmol), 2-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (98 mg, 0,35 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0) (16 mg, 0,014 mmol) en DME (6 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (4 ml) 95 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/CH₂Cl₂, 1 % al 5 %) para proporcionar 71 mg (66 %) de
30 5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo como un sólido canela. Tiempo de retención de HPLC: 8,3 min.⁽⁹⁾; EM: 399,3 (M + H); intervalo de fusión: 158-160 °C; y HRMS: 399,18291.

35 Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **483**, se prepararon 5-[4-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **490** y 5-[3-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo **501**. Compuesto **490**: Tiempo de retención de HPLC: 11,1 min.⁽⁹⁾; EM: 431,3 (M+H); punto de fusión: 157-159 °C; y HRMS: 431,16279; y compuesto **501**: Tiempo de retención de HPLC: 11,2 min.⁽⁹⁾; EM: 431,3 (M+H); punto de fusión: 151-153 °C; y HRMS: 431,16345.

Ejemplo 57: Preparación de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil}nicotinonitrilo 503

40 A una solución de 1-[4-bromo-2-furil]metil]-4-metilpiperazina (véase *por ejemplo.*, J. Med Chem., 49, 7868, (2006)) (145 mg, 0,56 mmol) y triisopropilborato (132 mg, 0,16 ml, 0,7 mmol) en THF se añadieron gota a gota n-BuLi (0,3 ml, 0,76 mmol, 2,5M/hexano) a 78 °C y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 3 h y se calentó a temperatura ambiente en 1 h. Se añadieron unas pocas gotas de agua y se concentró la mezcla al vacío. Al residuo se le añadieron 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (100 mg, 0,27 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]

dicloropalladio (II)-CH₂Cl₂ ((dppf)₂PdCl₂, 12 mg, 0,014 mmol), DME (6 ml) y acuosa saturada de Na₂CO₃ (4 ml) y se calentó la mezcla resultante a 85 °C durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre diclorometano y agua y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/CH₂Cl₂, 5 % al 20 %) para proporcionar 68 mg (57 %) de ácido 4-[(4- metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furilo} nicotinonitrilo como un sólido canela claro. Tiempo de retención de HPLC: 4,8 min. ⁽⁹⁾; punto de fusión: 129 °C (descom.); y HRMS: 427,22597.

Ejemplo 58: Preparación de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il) nicotinonitrilo 532

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-yodonicotinonitrilo (405 mg, 1 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió 2-(tributylestannil)-1-benzofuran-5-carbaldehído (609 mg, 1,4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (110 mg, 0,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno, se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo a la mezcla resultante. Se lavó la fase orgánica con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano) para dar 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo como un sólido amarillo (351 mg, al 82 %). Tiempo de retención de HPLC: 12,4 min. ⁽⁹⁾; y EM: 427,3 (M + H).

Ejemplo 59: Preparación de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrilo 529

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo (106 mg, 0,25 mmol) en THF (3 ml) y EtOH (1 ml) se añadió 1-metilpiperazina (75 mg, 0,75 mmol) y ácido acético (75 mg, 1,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (159 mg, 0,75 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. Se añadió HCl 1N acuoso y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se basificó hasta un pH de 10 añadiendo carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrilo como un sólido amarillo (68 mg, al 53 %). Tiempo de retención de HPLC: 7,0 min. ^(a); y EM: 511,5 (M+H).

Ejemplo 60: Preparación de 4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo 548

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo (200 mg, 0,47 mmol) en THF (5 ml) y EtOH (2 ml) se añadió 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (262 mg, 1,41 mmol) y ácido acético (54 mg, 0,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (398 mg, 1,88 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se concentró la reacción, se añadió acetato de etilo; y se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano) para dar 4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (203 mg, al 73 %). Tiempo de retención de HPLC: 9,5 min. ^(a); EM: 597,4 (M + H); y HRMS: 597,2378.

Ejemplo 61: Preparación de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)aminol-5-[5-(piperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo 547

Se añadió gota a gota una solución de 4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (176 mg, 0,29 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y se agitó ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró para proporcionar 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo como un sólido amarillo en rendimiento cuantitativo (182 mg). Tiempo de retención de HPLC: 6,5 min. ⁽⁹⁾; EM: 497,3 (M + H); y HRMS: 497,1851.

Ejemplo 62: Preparación de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 531

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-yodonicotinonitrilo (122 mg, 0,3 mmol) en DMF (4 ml) se añadió ácido 2-benzofuranborónico (162 mg, 0,4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (34 mg, 0,03 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante la noche. Después la solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano) para dar 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrilo (18 mg, al 15 %). Tiempo de retención de HPLC: 13,4 min. ⁽⁹⁾; EM: 399,3 (M + H); y HRMS: 399,1009.

Ejemplo 63: Preparación de 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 533

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-yodonicotinonitrilo (534 mg, 1,3 mmol) en DME (30 ml) se añadió 4-(2-cloroetoxi)fenilboronato de diisopropilo (754 mg, 2,6 mmol), solución de carbonato de sodio (2,7 ml de 2M solución, 5,4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (150 mg, 0,15 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 6 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano) para dar 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo como un sólido amarillo (482 mg, rendimiento del 84). Tiempo de retención de HPLC: 10,7 min. ^(g) y EM: 437,2 (M + H).

Ejemplo 64: Preparación de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo 535

Se añadió gota a gota una solución de 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (144 mg, 0,3 mmol) y 1-metilpiperazina (330 mg, 3,3 mmol) en DME (3 ml) se agitó a 110 °C durante 48 h. Después de que la solución se concentró, se le añadió HCl 1 N de HCl se le añadió y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se ajustó a pH de 10 añadiendo carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo como un sólido amarillo (140 mg, rendimiento del 84 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,1 min. (g); EM: 501,3 (M + H); y HRMS: 501,2159.

Ejemplo 65: Preparación de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}nicotinonitrilo 534

Una solución de 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (144 mg, 0,3 mmol) y dimetilamina (1,7 ml de una solución 2,0 M en THF, 3,4 mmol) en DME (3 ml) en un tubo cerrado se agitó a 110 °C durante 48 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después que se concentró la solución resultante, se le añadió HCl acuoso 1 N y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la solución acuosa se ajustó hasta un pH de 10 añadiendo carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil} nicotinonitrilo como un sólido amarillo (109 mg, al 74 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,1 min. ^(g); EM: 446,3 (M + H); y HRMS: 446,1743.

Ejemplo 66: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]nicotinonitrilo 439

Se calentó una mezcla de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (74 mg, 0,27 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (58 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) en 3 ml de DMF a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 3 ml de DMSO, se filtró y se purificó por una HPLC preparativa para dar 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]nicotinonitrilo como una sal de TFA (67 mg). Tiempo de retención de HPLC: 1,24 min. ^(k); EM: 382,2 (M + H).

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] amino]nicotinonitrilo 439, los compuestos en la tabla 18 se prepararon.

Tabla 18

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] iónica observada
440	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]nicotinonitrilo	1,24 ^(k)	396,2
446	4-[(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	1,27 ^(k)	353,2
447	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]amino]nicotinonitrilo	1,3 ^(k)	381,2
448	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[1-metilpiperidin-4-il)etil]amino]nicotinonitrilo	1,25 ^(k)	367,2
524	4-[(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	5,4 ^(h)	353,2;

Ejemplo 67: Preparación de 4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo 441

Una solución de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (0,27 mmol, 74 mg), (4-(aminometil)ciclohexil) metilcarbamato de *trans-terc*-butilo (0,40 mmol, 97 mg) y trietilamina (0,40 mmol, 40 mg) en 3 ml de DMF a 60 °C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. Una mezcla de diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se añadió al residuo y después de reposar durante 1 h a t.a., se concentró la solución hasta sequedad, se redisolvió en 3 ml de DMSO, se filtró y se purificó por una HPLC preparativa para dar 4-([*trans*-4-(aminometil)ciclohexil]metil)amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo como una sal de TFA (92 mg). Tiempo de retención de HPLC: 1,33 min. ^(k) y EM: 381,2 (M + H).

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 4-([*trans*-4-(aminometil)ciclohexil]metil)amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo **441**, se prepararon compuestos en la tabla 19.

Tabla 19

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC (min.)	m/e [M+H] iónica observada
442	4-([<i>trans</i> -4-(aminociclohexil)metil]amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	1,27 ^(k)	367,2
443	4-([<i>cis</i> -3-(aminometil)ciclohexil]metil)amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	1,37 ^(k)	381,2
444	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-piperidin-4-iletil)amino]nicotinonitrilo	1.28 ^(k)	367,2
445	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]nicotinonitrilo	1.22 ^(k)	353,2

Ejemplo 68: Preparación de 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo 522

Se calentó una mezcla de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (véase por ejemplo., Tetrahedron Lett., 45(11), 2317-2319 (2004)) (0,30 mmol, 51 mg) y 4-fluoro-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo (0,23 mmol, 60 mg) en 2 ml de DMSO a 100 °C durante la noche. Se purificó el producto por una HPLC preparativa seguida de cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH) para dar 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (23 mg). Tiempo de retención de HPLC: 7,9 min. ^(g) y EM: 406,2 (M + H) y HRMS: 406,10747.

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo **522**, se preparó 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo **492**. Tiempo de retención de HPLC: 8,5 min. ^(g) y HRMS: 450,13144.

Se prepararon compuestos adicionales en la tabla 20 de acuerdo con los procedimientos expuestos en los esquemas anteriores y/o por procedimientos sintéticos estándar y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Tabla 20

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
230	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	4,1 ^(c)	469,2	N/D
231	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil} nicotinonitrilo	4,0 ^(c)	482,3	N/D
232	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	3,8 ^(c)	468,2	N/D
233	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tiomorfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	4,4 ^(c)	485,2	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
234	5-{3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	4,0 ^(c)	496,3	N/D
235	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletotoxi)fenil]nicotinonitrilo	4,5 ^(c)	467,2	N/D
236	5-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	4,0 ^(c)	427,2	N/D
237	5-(3-{2-[bis(2-hidroxi)etil]amino}etoxi)-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	3,8 ^(c)	487,2	N/D
238	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	4,1 ^(c)	483,2	N/D
239	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-3-ilmetil]amino}etoxi)fenil)nicotinonitrilo	4,0 ^(c)	490,2	N/D
240	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-4-ilmetil]amino}etoxi)fenil)nicotinonitrilo	3,9 ^(c)	490,2	N/D
241	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil]amino}etoxi)fenil)nicotinonitrilo	4,5 ^(c)	490,2	N/D
242	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	5,2 ^(c)	503,2	N/D
243	5-{3-[2-(ciclopentilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	4,7 ^(c)	467,3	N/D
244	5-{3-[2-(ciclohexilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	5,0 ^(c)	481,3	N/D
245	5-(3-{2-[(2-furilmetil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	4,6 ^(c)	479,2	N/D
246	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,5 ^(c)	449,1	N/D
247	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	2,6 ^(c)	462,2	N/D
248	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletotoxi)fenil]nicotinonitrilo	2,5 ^(c)	467,2	N/D
249	5-(3-{2-[(2-hidroxi)etil]amino}etoxi)-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	1,9 ^(c)	443,2	N/D
250	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	2,8 ^(c)	517,2	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
251	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-2-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	50,42	N/D
252	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	504,2	N/D
253	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-4-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	504,2	N/D
254	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	1,8 ^(c)	354,2	N/D
255	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(metilsulfonyl)fenil]nicotinonitrilo	1,7 ^(c)	389,7	N/D
256	N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanosulfonamida	1,7 ^(c)	404,1	N/D
257	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-fenilnicotinonitrilo	2,4 ^(c)	310,1	N/D
258	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-tienil)nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	316,1	N/D
259	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	1,8 ^(c)	311,1	N/D
260	5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,4 ^(c)	354,1	N/D
261	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo	1,8 ^(c)	311,1	N/D
262	5-(3-furil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	300,1	N/D
263	5-(1H-indol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	349,1	N/D
264	5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,4 ^(c)	368,1	N/D
265	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-pirimidin-5-il-nicotinonitrilo	1,4 ^(c)	312,1	N/D
266	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)nicotinonitrilo	1,8 ^(c)	342,1	N/D
267	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-tienil)nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	316,1	N/D
268	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,7 ^(c)	350,1	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
269	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	329,2	N/D
270	5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	1,6 ^(c)	341,1	N/D
271	5-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	1,4 ^(c)	368,2	N/D
272	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-[(prop-2-in-1-ilamino)metil]-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	434,2	N/D
273	5-[5-[(butilamino)metil]-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	452,3	N/D
274	5-[5-[[2-(hidroxietil)amino]metil]-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2,1 ^(c)	440,2	N/D
275	5-[5-[[3-(hidroxipropil)amino]metil]-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2,1 ^(c)	454,3	N/D
276	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-[[3-(metoxipropil)amino]metil]-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	468,3	N/D
277	5-[5-[[4-(hidroxibutil)amino]metil]-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	468,3	N/D
278	5-[5-[[ciclopropilamino]metil]-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	436,2	N/D
279	5-[5-[[ciclopropilmetil]amino]metil]-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	450,3	N/D
280	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	450,3	N/D
281	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	466,3	N/D
282	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-[[2-(morfolin-4-iletil)amino]metil]-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo	2,1 ^(c)	509,3	N/D
283	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	464,3	N/D
284	5-[5-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil]-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	494,3	N/D
285	5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	3,0 ^(c)	397,2	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
286	5-{5-[(bencilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2,4 ^(c)	486,3	N/D
287	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[(2-feniletil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo	2,5 ^(c)	500,3	N/D
288	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[(piridin-2-il-metil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo	2,3 ^(c)	487,3	N/D
289	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[(piridin-3-ilmetil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	487,3	N/D
290	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[(piridin-4-ilmetil)amino]metil)-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo	2,2 ^(c)	487,3	N/D
291	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(piridin-3-ilamino)nicotinonitrilo	2,1 ^(d)	316,1	N/D
292	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2,4 ^(d)	355,4	N/D
293	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-6-ilamino)nicotinonitrilo	2,7 ^(d)	355,4	N/D
294	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo	2,4 ^(d)	320,8	N/D
295	4-(1H-indazol-5-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo	2,7 ^(d)	342,4	N/D
296	4-(1H-indazol-6-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo	2,8 ^(d)	341,7	N/D
297	4-[(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)amino]-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo	2,5 ^(d)	413,7	N/D
298	5-(3-bromofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	403,2	N/D
299	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo	5,1 ^(a)	470,3	172-174
300	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo	N/D	483,2	99-102 (descom.)
301	5-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxi fenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	428,2	179-181 (descom.)
302	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	484,2	107-110 (descom.)

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
303	5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	419,2	171-173
304	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo	3,6 ^(c)	407,2	N/D
305	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-etil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	399,2	190-192
306	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	9,4 ^(a)	435,2	N/D
307	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	6,9 ^(a)	464,2	N/D
308	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida	7,9 ^(a)	502,2	N/D
309	3'-[5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il]-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida	8,0 ^(a)	516,3	N/D
310	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]nicotinonitrilo	10,8 ^(a)	379,1	N/D
311	5-(3-cianofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	8,5 ^(a)	336,1	N/D
312	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzamida	6,9 ^(a)	382,2	N/D
313	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenosulfonamida	9,0 ^(a)	418,2	N/D
314	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida	5,8 ^(a)	354,2	N/D
315	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	6,1 ^(a)	450,3	N/D
316	2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenosulfonamida	6,6 ^(a)	418,2	N/D
317	N-{4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanosulfonamida	5,9 ^(a)	404,2	N/D
318	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	11,5 ^(a)	351,2	N/D
319	5-dibenzo[b,d]furan-4-il-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	10,7 ^(a)	401,3	N/D
320	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}nicotinonitrilo	12,3 ^(a)	504,3	N/D
322	5-(1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	367,1	> 245

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
323	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo	N/D	341,2	204-206 (descom.)
324	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo	N/D	341,2	> 245
325	5-(1H-indol-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	350,2	242-244 (descom.)
326	4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilben- cenosulfonamida	8,4 ^(a)	418,3	N/D
327	ácido 3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzoico	6,4 ^(a)	355,2	N/D
328	5-[3-(aminometil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	4,0 ^(a)	340,2	N/D
329	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino] nicotinonitrilo	6,1 ^(a)	387,2	N/D
330	4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxie- til)benzamida	6,6 ^(a)	412,3	N/D
331	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino] etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/D	518,3	202-204
332	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	389,2	190-191
333	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	3,2 ^(a)	421,2	N/D
334	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotino- nitrilo	N/D	440,3	130-132
335	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil} nicotinonitrilo	N/D	453,3	114-115
336	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(5-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotini- nitrilo	N/D	385,2	204-205
337	5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	374,9	192-193
338	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[3-(2- oxopirrolidin-1-il)propil]amino}etoxi) fenil]nicotinonitrilo	0,7 ^(c)	525,1	N/D
339	5-[3-(2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino]etoxi)-4-metoxifenil]-4- (1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	0,45 ^(c)	494,0	N/D
340	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil) amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	0,43 ^(c)	571,1	N/D
341	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-[[2-(1-metilpirrolidin-2- il)etil]amino]etoxi)fenil]nicotinonitrilo	0,24 ^(c)	571,1	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
342	5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	3,0 ^(c)	531,1	N/D
343	5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-ilo)amino]nicotinonitrilo	2,4 ^(c)	495,1	N/D
344	5-(3-metoxi-4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1,6 ^(c)	532,1	N/D
346	5-(3-bromofenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo	8,4 ^(a)	405	N/D
347	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/D	448,2	105-107
348	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	403,1	200-202
349	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	385,1	112-115
350	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]nicotinonitrilo	4,60 ^(a)	467,2	215-217 (descom.)
351	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]nicotinonitrilo	N/D	454,2	154-156
352	5-(1-benzofuran-3-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	357,2	238-240
353	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletíl)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/D	504,3	180-182
354	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/D	505,4	170-172
355	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/D	502,3	115-117
356	6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(1H-indol-4-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	N/D	413,2	120-122
357	6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	N/D	427,2	125-127
358	5-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	325,2 [M-H]	268-270
359	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo	5,4 ^(a)	465,1	N/D
360	N-({2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-1-benzotien-5-il}-metil)-b-alaninamida	5,6 ^(a)	467,3	N/D

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
361	4-(1H-indol-4-ilamino)-6'-[(2-morfolin-4-ilet)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	N/D	440,4	148-150
362	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-[(2-morfolin-4-ilet)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	N/D	445,4	173-175
363	5-{2-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)-amino]nicotinonitrilo	5,2 ^(a)	446,2	N/D
364	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/D	527,4	71-74
365	5-[3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}etoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	508,4	100-104
366	5-(3-[[2S]-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	460,2	90-92
367	5-[5-[(bencilamino)metil]-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)-amino]nicotinonitrilo	7,9 ^(a)	N/D	145-147
368	5-[4-[2-(4-butilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)-amino]nicotinonitrilo	5,70 ^(a)	N/D	158-160
369	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	437,2	225-227 (descom.)
370	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	451,2	231-233 (descom.)
371	5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	14,3 ^(a)	389,2	N/D
372	5-[4-(2-cloroetoxi)-3-metoxifenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	433,3	> 245
373	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo	10,0 ^(a)	352,2	190-192
374	5-(4-hidroxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	6,5 ^(a)	341,2	240 (descom.)
375	5-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	8,8 ^(a)	389,2	N/D
376	5-[3-metoxi-4-(2-piperidin-1-ilet)oxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	482,4	114-116

(continuación)

Comp.	Nombre del compuesto	HPLC Tiempo de retención (min)	m/e [M+H] iónica observada	Intervalo de fusión (° C)
377	5-{3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-ilo)amino]nicotinonitrilo	N/D	497,5	107-109
378	5-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/D	484,4	113-115
379	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo	N/D	372,2	191-193
380	5-(2,3-diclorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	10,1 ^(a)	393,2	N/D
381	5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	10,2 ^(a)	421,1	N/D

Ejemplo 69: Realización de pruebas farmacológicas

La evaluación de los compuestos representativos de las presentes enseñanzas en varios procedimientos de prueba farmacológicos estándar indicó que los compuestos son inhibidores de PKC θ . En base a la actividad mostrada en los procedimientos de prueba farmacológicos estándar, los compuestos de las presentes enseñanzas son por lo tanto útiles como agentes antiinflamatorios.

Ensayo de cinasas radiactivo para inhibición del dominio de cinasas activo (KD) de PKC

Este ensayo se basa en la fosforilación de un sustrato biotinilado por una cinasa utilizando ATP radiomarcado (ATP y P³³). El sustrato era un péptido biotinilado con una secuencia de biotina-FARKGSLRQ-C(O)NH₂. La enzima era dominio cinasa recombinante purificado de longitud completa PKC teta (aminoácidos 362-706). El tampón de ensayo estaba compuesto de HEPES 100 mM, a pH 7,5, MgCl₂ 2 mM, β -glicerofosfato 20 mM y Tritón X-100 0,008 %. Una mezcla de reacción de ATP, ATP y P33 (PerkinElmer), DTT 0,5-2 mM y la enzima se preparó en el tampón de ensayo y se añadió a una placa de polipropileno de 96 pocillos. El compuesto (diluido en DMSO en una placa de polipropileno de 96 pocillos aparte) se añadió a la mezcla de reacción y se incubó a temperatura ambiente. Tras la incubación, el sustrato peptídico se añadió a la mezcla de reacción para iniciar la reacción enzimática. Se terminó la reacción con la adición de una solución de detención (EDTA 100 mM, Tritón X-100 al 0,2 % y NaHPO₄ 20 mM) y se transfirió desde la placa de ensayo a una placa de centelleo de 96 pocillos revestida de estreptavidina lavada (PerkinElmer). La placa de centelleo se incubó a temperatura ambiente, se lavó en PBS con Tritón X-100 al 0,1 % y se sometió a recuento en la 1450 Microbeta Trilux (Wallac, versión 2.60). Se registraron cuentas para cada pocillo como cuentas corregidas por minuto (CCPM). Las cuentas se consideraron corregidas debido a que se ajustaron a un protocolo de normalización de P³³, que corrige las diferencias de eficiencia y antecedentes entre los instrumentos detectores (programa informático versión 4.40.01).

Ensayo radioactivo de la cinasa para la inhibición de inhibidores de PKC θ de longitud completa (FL)

Este ensayo difiere de lo que se describe anteriormente porque la enzima usada fue PKC teta de longitud completa recombinante purificada (Panvera, P2996).

Ensayo IMAP de PKC θ

Los materiales usados incluyen los siguientes: enzima de longitud completa PKC θ humana (n.º de cat. de Panvera: P2996); péptido sustrato: 5FAM-RFARKGSLRQKNV-OH (Molecular Devices, RP7032); ATP (n.º de cat. de Sigma A2383); DTT (Pierce, 20291); tampón de reacción de la cinasa 5x (Molecular Devices, R7209); tampón de unión A 5x (Molecular Devices, R7282), tampón de unión B 5x (Molecular Devices, R7209); perlas IMAP (Molecular Devices, R7284); y placas de 384 pocillos (Corning Costar, 3710).

El tampón de reacción se preparó por dilución de la solución madre de tampón de reacción 5x y añadiendo DTT para obtener una concentración de 3,0 mM. El tampón de unión se preparó por dilución del tampón de unión A 5x. Se preparó una solución de mezcla maestra usando una dilución del tampón de reacción al 90 % que contiene ATP 2x (12 μ M) y péptido 2x (200 nM). Los compuestos se diluyeron en DMSO a 20x de la concentración máxima para la medida de CI₅₀. 27 μ l de la solución de mezcla maestra para cada curva de CI₅₀ se añadieron a la primera columna en una placa de 384 pocillos y 3 ml de compuesto 20x en DMSO se añadieron a cada pocillo. La concentración final del

- 5 compuesto fue de 2x y DMSO al 10 %. Se añadió DMSO al resto de la mezcla maestra para incrementar la concentración al 10 %. Se añadieron 10 ml de la mezcla maestra que contienen DMSO al 10 % al resto de los pocillos en la placa, salvo en la segunda columna. Se transfirieron 20 ml desde la primera columna hasta la segunda columna. Los compuestos se diluyeron en serie en proporción 2:1 partiendo de la 2ª columna. Se realizó una solución de PKCθ 2x (2 nM) en el tampón de reacción. 10 ml de la solución PKCθ se añadieron a cada pocillo para lograr estas concentraciones finales: PKCθ - 1 nM; ATP - 6 mM; péptido - 100 nM; DMSO - 5 %. Se incubaron las muestras durante 25 minutos a temperatura ambiente. El reactivo de unión se preparó diluyendo las perlas en tampón de unión 1x a 800:1. Se añadieron 50 µl del reactivo de unión a cada pocillo y se incubaron durante 20 minutos. FP se midió usando Envision2100 (PerkinElmer Life Sciences). Los pocillos sin ATP y los pocillos sin enzimas se usaron como controles.
- 10 Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 21 dada a continuación. Los datos presentados representan el valor promedio cuando una o más muestras se sometieron a prueba.

Tabla 21

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (µM)	CI ₅₀ PKCθ FL (µM)	CI ₅₀ PKCθ KD (µM)
101	0,14	0,083	0,14
102	N/D	N/D	0,96
103	N/D	N/D	5,68
104	N/D	N/D	6,56
105	N/D	N/D	2,66
106	N/D	N/D	11,4
107	9,32	N/D	N/D
108	0,45	2,25	1,01
109	0,013	0,04	0,15
110	0,065	N/D	N/D
111	0,58	N/D	N/D
112	1,13	N/D	N/D
113	0,05	N/D	N/D
114	0,002	N/D	N/D
115	0,31	N/D	N/D
116	0,07	N/D	N/D
117	N/D	0,14	N/D
118	N/D	0,09	N/D
119	0,3	N/D	N/D
120	0,23	0,12	N/D
121	N/D	0,17	N/D
122	N/D	0,34	N/D
123	0,18	N/D	N/D
124	1,1	N/D	N/D
127	N/D	0,29	N/D
128	0,13	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
129	0,24	0,06	N/D
130	0,16	0,08	N/D
131	0,12	0,05	N/D
132	0,11	N/D	N/D
133	N/D	0,37	N/D
134	N/D	0,39	N/D
136	0,13	N/D	N/D
137	N/D	0,07	N/D
138	0,19	0,1	N/D
139	0,25	N/D	N/D
140	0,11	N/D	N/D
141	N/D	0,09	N/D
142	0,12	N/D	N/D
143	N/D	0,91	N/D
144	N/D	0,91	N/D
145	N/D	1,92	N/D
146	N/D	1,33	N/D
147	0,02	N/D	N/D
148	0,04	N/D	N/D
149	0,07	N/D	N/D
150	0,12	N/D	N/D
152	N/D	1,94	N/D
153	N/D	0,04	N/D
154	0,32	0,36	N/D
155	N/D	7,8	N/D
156	N/D	>20	N/D
157	N/D	0,55	N/D
158	N/D	37,4	N/D
159	0,016	0,06	N/D
160	N/D	0,14	N/D
161	N/D	5,5	N/D
162	N/D	15	N/D
163	N/D	0,32	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
164	0,03	N/D	N/D
165	N/D	0,02	N/D
166	N/D	3,83	N/D
167	N/D	0,11	N/D
168	0,02	N/D	N/D
169	N/D	0,03	N/D
170	N/D	0,02	N/D
171	0,05	N/D	N/D
172	N/D	2,59	N/D
173	N/D	2,63	N/D
174	N/D	0,07	N/D
175	N/D	0,1	N/D
176	0,03	N/D	N/D
177	0,02	N/D	N/D
178	0,11	N/D	N/D
179	0,41	N/D	N/D
180	0,69	N/D	N/D
181	0,039	N/D	N/D
182	0,12	N/D	N/D
183	0,07	N/D	N/D
184	0,26	N/D	N/D
185	0,5	N/D	N/D
186	0,14	N/D	N/D
187	0,11	N/D	N/D
188	0,01	N/D	N/D
189	0,03	N/D	N/D
190	0,18	N/D	N/D
191	0,32	N/D	N/D
192	0,28	N/D	N/D
193	0,25	N/D	N/D
194	N/D	0,05	N/D
195	0,25	N/D	N/D
196	0,46	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(composición)

Compuesto	Cl₅₀ PKCθ IMAP (μM)	Cl₅₀ PKCθ FL (μM)	Cl₅₀ PKCθ KD (μM)
197	0,19	N/D	N/D
198	0,33	N/D	N/D
199	1,3	N/D	N/D
200	0,19	N/D	N/D
201	0,3	N/D	N/D
202	0,34	N/D	N/D
203	0,29	N/D	N/D
204	N/D	0,19	N/D
205	0,51	N/D	N/D
206	N/D	1,14	N/D
207	N/D	0,53	N/D
208	N/D	0,39	N/D
209	0,28	N/D	N/D
210	2,58	N/D	N/D
211	0,33	N/D	N/D
212	0,59	N/D	N/D
213	0,27	N/D	N/D
214	0,25	N/D	N/D
215	0,06	N/D	N/D
216	0,05	N/D	N/D
217	N/D	0,36	N/D
218	0,006	N/D	N/D
219	0,27	N/D	N/D
220	N/D	>20	N/D
221	1,75	N/D	N/D
222	0,001	N/D	N/D
223	0,006	N/D	N/D
224	0,004	N/D	N/D
225	0,005	N/D	N/D
226	0,003	N/D	N/D
227	0,001	N/D	N/D
228	0,002	N/D	N/D
229	0,008	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
230	0,33	N/D	N/D
231	0,25	N/D	N/D
232	0,2	N/D	N/D
233	0,18	N/D	N/D
234	0,19	N/D	N/D
235	0,24	N/D	N/D
236	0,2	N/D	N/D
237	4,32	N/D	N/D
238	0,21	N/D	N/D
239	0,08	N/D	N/D
240	0,08	N/D	N/D
241	0,08	N/D	N/D
242	0,02	N/D	N/D
243	0,23	N/D	N/D
244	0,17	N/D	N/D
245	0,27	N/D	N/D
246	0,16	N/D	N/D
247	0,1	N/D	N/D
248	0,05	N/D	N/D
249	0,03	N/D	N/D
250	0,02	N/D	N/D
251	0,04	N/D	N/D
252	0,03	N/D	N/D
253	0,05	N/D	N/D
254	0,08	N/D	N/D
255	0,08	N/D	N/D
256	0,02	N/D	N/D
257	0,1	N/D	N/D
258	0,1	N/D	N/D
259	1,37	N/D	N/D
260	0,07	N/D	N/D
261	0,08	N/D	N/D
262	0,12	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
263	0,05	N/D	N/D
264	0,06	N/D	N/D
265	3,86	N/D	N/D
266	1,45	N/D	N/D
267	0,1	N/D	N/D
268	0,01	N/D	N/D
269	10,9	N/D	N/D
270	0,02	N/D	N/D
271	0,1	N/D	N/D
272	0,004	N/D	N/D
273	0,002	N/D	N/D
274	0,002	N/D	N/D
275	0,002	N/D	N/D
276	0,002	N/D	N/D
277	0,003	N/D	N/D
278	0,002	N/D	N/D
279	0,001	N/D	N/D
280	0,004	N/D	N/D
281	0,01	N/D	N/D
282	0,003	N/D	N/D
283	0,002	N/D	N/D
284	0,004	N/D	N/D
285	0,004	N/D	N/D
286	0,001	N/D	N/D
287	0,003	N/D	N/D
288	0,003	N/D	N/D
289	0,004	N/D	N/D
290	0,004	N/D	N/D
291	4,86	N/D	N/D
292	13,2	N/D	N/D
293	36	N/D	N/D
294	33,4	N/D	N/D
295	2,95	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
296	16,2	N/D	N/D
298	0,004	N/D	N/D
299	0,03	N/D	N/D
300	0,02	N/D	N/D
301	0,05	N/D	N/D
302	0,03	N/D	N/D
303	0,04	N/D	N/D
304	0,11	N/D	N/D
305	0,06	N/D	N/D
306	0,06	N/D	N/D
308	0,03	N/D	N/D
309	0,12	N/D	N/D
310	0,02	N/D	N/D
311	0,02	N/D	N/D
312	0,6	N/D	N/D
313	0,02	N/D	N/D
314	0,1	N/D	N/D
315	0,01	N/D	N/D
316	1,35	N/D	N/D
317	0,02	N/D	N/D
318	0,01	N/D	N/D
319	0,06	N/D	N/D
320	0,03	N/D	N/D
322	0,02	N/D	N/D
323	0,02	N/D	N/D
324	0,02	N/D	N/D
325	0,06	N/D	N/D
326	0,19	N/D	N/D
327	0,12	N/D	N/D
328	0,02	N/D	N/D
329	8,21	N/D	N/D
330	0,13	N/D	N/D
332	0,008	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
334	0,03	N/D	N/D
335	0,01	N/D	N/D
336	0,2	N/D	N/D
337	0,1	N/D	N/D
338	0,008	N/D	N/D
339	0,01	N/D	N/D
340	0,008	N/D	N/D
341	0,003	N/D	N/D
342	0,001	N/D	N/D
343	0,01	N/D	N/D
344	0,008	N/D	N/D
345	0,007	N/D	N/D
346	0,54	N/D	N/D
347	0,004	N/D	N/D
348	0,004	N/D	N/D
349	0,13	N/D	N/D
350	0,008	N/D	N/D
351	0,02	N/D	N/D
352	0,02	N/D	N/D
353	0,001	N/D	N/D
354	0,004	N/D	N/D
355	0,003	N/D	N/D
356	0,04	N/D	N/D
357	0,03	N/D	N/D
358	0,01	N/D	N/D
359	0,02	N/D	N/D
360	0,002	N/D	N/D
361	0,04	N/D	N/D
362	0,05	N/D	N/D
363	0,02	N/D	N/D
364	0,01	N/D	N/D
365	0,004	N/D	N/D
366	0,02	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
367	0,003	N/D	N/D
368	0,01	N/D	N/D
369	0,04	N/D	N/D
370	0,004	N/D	N/D
371	0,03	N/D	N/D
372	0,007	N/D	N/D
373	1	N/D	N/D
374	0,02	N/D	N/D
375	0,15	N/D	N/D
376	0,02	N/D	N/D
377	0,01	N/D	N/D
378	0,03	N/D	N/D
379	2,53	N/D	N/D
380	0,05	N/D	N/D
381	0,02	N/D	N/D
382	0,006	N/D	N/D
383	0,002	N/D	N/D
384	0,002	N/D	N/D
385	0,002	N/D	N/D
386	0,005	N/D	N/D
387	0,001	N/D	N/D
388	0,013	N/D	N/D
389	0,003	N/D	N/D
390	0,001	N/D	N/D
391	0,001	N/D	N/D
392	0,005	N/D	N/D
393	0,001	N/D	N/D
394	0,001	N/D	N/D
395	0,004	N/D	N/D
396	0,002	N/D	N/D
397	0,013	N/D	N/D
398	0,003	N/D	N/D
399	0,002	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
400	0,002	N/D	N/D
401	0,008	N/D	N/D
402	0,041	N/D	N/D
403	0,005	N/D	N/D
404	0,004	N/D	N/D
405	0,009	N/D	N/D
406	0,042	N/D	N/D
407	0,020	N/D	N/D
408	0,011	N/D	N/D
409	0,027	N/D	N/D
410	0,035	N/D	N/D
411	0,008	N/D	N/D
412	0,010	N/D	N/D
413	0,055	N/D	N/D
414	0,004	N/D	N/D
415	0,005	N/D	N/D
416	0,006	N/D	N/D
417	0,006	N/D	N/D
418	0,004	N/D	N/D
419	0,004	N/D	N/D
420	0,003	N/D	N/D
421	0,003	N/D	N/D
422	0,008	N/D	N/D
423	0,011	N/D	N/D
424	0,004	N/D	N/D
425	0,009	N/D	N/D
426	0,013	N/D	N/D
427	0,014	N/D	N/D
428	0,015	N/D	N/D
429	0,005	N/D	N/D
430	0,017	N/D	N/D
431	0,005	N/D	N/D
432	0,009	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
433	0,010	N/D	N/D
434	0,014	N/D	N/D
435	0,049	N/D	N/D
436	0,001	N/D	N/D
437	0,002	N/D	N/D
438	0,004	N/D	N/D
439	5,845	N/D	N/D
440	14,321	N/D	N/D
441	0,529	N/D	N/D
442	1,765	N/D	N/D
443	1,125	N/D	N/D
444	2,458	N/D	N/D
445	20,423	N/D	N/D
446	4,880	N/D	N/D
447	1,934	N/D	N/D
448	14,064	N/D	N/D
449	0,005	N/D	N/D
450	0,016	N/D	N/D
451	0,009	N/D	N/D
452	0,008	N/D	N/D
453	0,060	N/D	N/D
454	0,003	N/D	N/D
455	0,007	N/D	N/D
456	0,023	N/D	N/D
457	0,007	N/D	N/D
458	0,014	N/D	N/D
459	0,006	N/D	N/D
461	0,001	N/D	N/D
462	0,0002	N/D	N/D
464	0,006	N/D	N/D
465	0,001	N/D	N/D
466	0,017	N/D	N/D
467	0,036	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
468	0,004	N/D	N/D
469	0,031	N/D	N/D
470	0,107	N/D	N/D
471	0,156	N/D	N/D
472	0,019	N/D	N/D
473	0,024.	N/D	N/D
474	0,013	N/D	N/D
475	0,009	N/D	N/D
477	0,072	N/D	N/D
478	0,011	N/D	N/D
481	0,00021	N/D	N/D
482	0,011	N/D	N/D
483	0,036	N/D	N/D
485	0,005	N/D	N/D
486	0,004	N/D	N/D
487	0,016	N/D	N/D
488	2,023	N/D	N/D
490	0,051	N/D	N/D
491	0,015	N/D	N/D
492	0,061	N/D	N/D
496	0,033	N/D	N/D
497	0,007	N/D	N/D
498	0,016	N/D	N/D
499	0,003	N/D	N/D
500	0,005	N/D	N/D
501	0,089	N/D	N/D
502	0,021	N/D	N/D
503	0,012	N/D	N/D
504	0,084	N/D	N/D
505	0,076	N/D	N/D
506	0,083	N/D	N/D
507	0,030	N/D	N/D
508	0,078	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
509	0,261	N/D	N/D
510	0,300	N/D	N/D
511	0,083	N/D	N/D
512	0,215	N/D	N/D
513	0,125	N/D	N/D
514	0,023	N/D	N/D
516	0,005	N/D	N/D
517	0,008	N/D	N/D
518	0,005	N/D	N/D
519	0,036	N/D	N/D
520	0,073	N/D	N/D
521	0,001	N/D	N/D
522	0,020	N/D	N/D
523	0,737	N/D	N/D
524	4,095	N/D	N/D
525	0,007	N/D	N/D
526	0,010	N/D	N/D
527	0,027	N/D	N/D
528	0,040	N/D	N/D
529	0,002	N/D	N/D
530	0,179	N/D	N/D
531	0,020	N/D	N/D
533	0,051	N/D	N/D
534	0,017	N/D	N/D
535	0,038	N/D	N/D
536	0,058	N/D	N/D
537	0,023	N/D	N/D
538	0,015	N/D	N/D
539	0,036	N/D	N/D
540	0,005	N/D	N/D
541	0,007	N/D	N/D
542	0,042	N/D	N/D
543	0,008	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

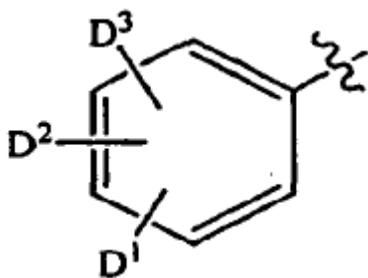
Compuesto	CI ₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI ₅₀ PKCθ FL (μM)	CI ₅₀ PKCθ KD (μM)
544	0,737	N/D	N/D
545	0,011	N/D	N/D
546	0,005	N/D	N/D
547	0,004	N/D	N/D
548	0,406	N/D	N/D
549	0,010	N/D	N/D
550	0,205	N/D	N/D
551	0,028	N/D	N/D
552	0,084	N/D	N/D
553	0,00048	N/D	N/D
554	0,006	N/D	N/D
555	0,226	N/D	N/D
556	0,110		
557	0,082	N/D	N/D
558	0,036	N/D	N/D
559	0,006	N/D	N/D
560	0,027	N/D	N/D
561	0,021	N/D	N/D
562	0,012	N/D	N/D
563	0,022	N/D	N/D
564	0,098	N/D	N/D
565	0,022	N/D	N/D
566	0,023	N/D	N/D
567	0,021	N/D	N/D
568	0,056	N/D	N/D
569	0,059	N/D	N/D
570	0,016	N/D	N/D
571	0,016	N/D	N/D
572	0,050	N/D	N/D
573	0,057	N/D	N/D
574	0,015	N/D	N/D
575	0,036	N/D	N/D
576	0,073	N/D	N/D

ES 2 558 706 T3

(continuación)

Compuesto	CI₅₀ PKCθ IMAP (μM)	CI₅₀ PKCθ FL (μM)	CI₅₀ PKCθ KD (μM)
577	0,036	N/D	N/D
578	0,097	N/D	N/D
579	4,728	N/D	N/D
580	0,016	N/D	N/D
581	0,023	N/D	N/D
582	0,092	N/D	N/D
583	0,061	N/D	N/D
584	0,043	N/D	N/D
585	0,088	N/D	N/D
586	0,0087	N/D	N/D
587	0,036	N/D	N/D
588	0,057	N/D	N/D
589	0,1913	N/D	N/D
590	0,972	N/D	N/D
591	0,0197	N/D	N/D
592	0,0069	N/D	N/D
593	0,1205	N/D	N/D
594	0,038	N/D	N/D
595	0,046	N/D	N/D

- i) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, j) un grupo arilo C₆₋₁₄, k) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y l) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C₁₋₁₀, el grupo alquenilo C₂₋₁₀, el grupo alquinilo C₂₋₁₀, el grupo haloalquilo C₁₋₁₀, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, el grupo arilo C₆₋₁₄, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R¹²;
- 5 R¹⁰ y R¹¹, en cada aparición, se seleccionan independientemente de a) H, b) -OH, c) -SH, d) NH₂, e) -NH-alquilo C₁₋₁₀, f) -N(alquilo C₁₋₁₀)₂, g) -S(O)_m-alquilo C₁₋₁₀, h) -S(O)₂OH, i) -S(O)_m-Oalquilo C₁₋₁₀, j) -C(O)-alquilo C₁₋₁₀, k) -C(O)OH, l) -C(O)-Oalquilo C₁₋₁₀, m) -C(O)NH₂, n) -C(O)NH-alquilo C₁₋₁₀, o) -C(O)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, p) -C(S)NH₂, q) -C(S)NH-alquilo C₁₋₁₀, r) -C(S)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, s) un grupo alquilo C₁₋₁₀, t) un grupo alquenilo C₂₋₁₀, u) un grupo alquinilo C₂₋₁₀,
- 10 v) un grupo alcoxi C₁₋₁₀, w) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, x) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, y) un grupo arilo C₆₋₁₄, z) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y aa) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C₁₋₁₀, el grupo alquenilo C₂₋₁₀, el grupo alquinilo C₂₋₁₀, el grupo alcoxi C₁₋₁₀, el grupo haloalquilo C₁₋₁₀, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, el grupo arilo C₆₋₁₄, el grupo cicloheteroarilo de 3-14 miembros y el grupo cicloheteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R¹²;
- 15 R¹², en cada aparición, está seleccionado independientemente de a) halógeno, b) -CN, c) NO₂, d) oxo, e) -OH, f) NH₂, g) NH(alquilo C₁₋₁₀), h) -N(alquilo C₁₋₁₀)₂, i) -SH, j) -S(O)_m-alquilo C₁₋₁₀, k) -S(O)₂OH, l) -S(O)_m-Oalquilo C₁₋₁₀, m) -C(O)-alquilo C₁₋₁₀, n) -C(O)OH, o) -C(O)-Oalquilo C₁₋₁₀, p) -C(O)NH₂, q) -C(O)NH-alquilo C₁₋₁₀, r) -C(O)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, s) -C(S)NH₂, t) -C(S)NH-alquilo C₁₋₁₀, u) -C(S)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, v) un grupo alquilo C₁₋₁₀, w) un grupo alquenilo C₂₋₁₀, x) un grupo alquinilo C₂₋₁₀ y) un grupo alcoxi C₁₋₁₀, z) un grupo haloalquilo C₁₋₁₀, aa) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄, ab) un grupo arilo C₆₋₁₄, ac) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y ad) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros;
- 20 y m es 0, 1 o 2.
2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, un hidrato, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X se selecciona de NH-, -N(CH₃)-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂CH₂-, NH-CH₂CH₂CH₂-, -O- y un enlace covalente.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal, un hidrato, o un éster del mismo, en el que R¹ es un grupo arilo C₈₋₁₄ policíclico o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁴.
- 25 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en el que R¹ se selecciona de un grupo bencimidazolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzodioxinilo, un grupo benzodioxanilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo benzo[c]isotiazolilo, un grupo benzo[c]tienilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo indazolilo, un grupo indenilo, un grupo indanilo, un grupo indolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo isoindolilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo naftilo, un grupo indolinilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo pirrolilo, un grupo quinolinilo y un grupo tetrahidronaftalenilo, en los que cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁴.
- 30 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal, un hidrato, o un éster del mismo, en el que R¹ es un grupo indolilo o un grupo pirrolopiridinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 grupos -Y-R⁴.
- 35 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal, un hidrato, o un éster del mismo, en el que R¹ es un grupo 1H-indol-4-ilo, un 1H-indol-5-ilo grupo, un grupo 1H-indol-6-ilo, o un grupo 1H-indol-7-ilo, en los que cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de un halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄.
- 40 7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal, un hidrato, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ o un grupo cicloheteroarilo de 3-14 miembros, en los que cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁴.
- 45 8. El compuesto de la reivindicación 7 o una sal, hidrato, o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ se selecciona de un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo y un grupo tiomorfolinilo, en los que cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos -Y-R⁴.
- 50 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal, hidrato, o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se selecciona de un grupo fenilo, un grupo arilo C₈₋₁₄ y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de -Y-R⁴ y -O-Y-R⁴.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en el que R² es



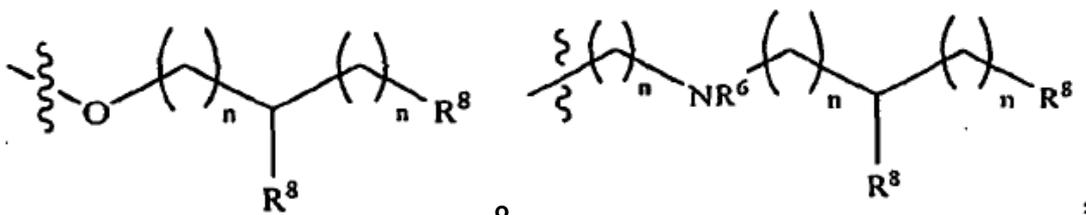
en el que D^1 , D^2 y D^3 son independientemente H, un grupo $-Y-R^4$, o un grupo $-O-Y-R^4$.

11. El compuesto de la reivindicación 10 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en el que al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 es un grupo $-Y-R^4$ o un grupo $-OYR^4$, en los que Y, en cada aparición, es independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente y R^4 , en cada aparición está seleccionado independientemente de un halógeno, $-CN$, NO_2 , $-OYR^5$, NR^6-Y-R^7 , $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)YR^5$, $-C(O)OYR^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo haloalquilo C_{1-10} , un grupo cicloalquilo C_{3-14} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada uno del grupo alquilo C_{1-10} , el grupo haloalquilo C_{1-10} , el grupo cicloalquilo C_{3-14} , el grupo arilo C_{6-14} , el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$.

12. El compuesto de la reivindicación 11 o una sal, hidrato, o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el grupo $-Y-R^4$ y el grupo $-O-Y-R^4$ grupo están seleccionados de $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$, $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$, un grupo $-O-(CH_2)_n$ -cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y un grupo $-(CH_2)_n$ -cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en los que cada uno de los grupos heterocicloalquilo de 3-14 está opcionalmente sustituido con 1-4 -grupos $Y-R^8$ y n, en cada aparición, independientemente es 0, 1, 2, 3, o 4.

13. El compuesto de la reivindicación 12 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en el que el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros del grupo grupo $-O-(CH_2)_n$ -cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo $-(CH_2)_n$ -cicloheteroalquilo de 3-14 están seleccionados de un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo y un grupo tiomorfolinilo.

14. El compuesto de la reivindicación 11 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en el que el grupo $Y-R^4$ y el grupo $-O-Y-R^4$ son



en las que R^8 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo heteroarilo 5-14 miembros, en los que el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$ grupos y n, en cada aparición, independientemente es 0, 1, 2, 3, o 4.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11-14 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en el que al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 está seleccionado de un halógeno, $-CN$, NO_2 , $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)OYR^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, un grupo alquilo C_{1-10} y un grupo haloalquilo C_{1-10} .

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11-15 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en el que al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$.

17. El compuesto de la reivindicación 16 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en el que al menos uno de D^1 , D^2 y D^3 está seleccionado de un grupo benzotienilo, un grupo benzofurilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirrolilo y un grupo tienilo, en los que cada grupo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, Y, en cada aparición, es independientemente un grupo alquilo C_{1-4} o un enlace covalente y R^8 , en cada aparición, está independientemente seleccionado de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-C(O)YR^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_2-Y-R^9$, $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$ y un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido

con un grupo alquilo C₁₋₄.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal, hidrato, o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es un grupo arilo bicíclico C₈₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada grupo opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de -Y-R⁴ y -O-Y-R⁴.

5 **19.** El compuesto de la reivindicación 18 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en el que R² se selecciona de un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo indolilo, un grupo benzodioxinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzodioxanilo, un grupo dibenzofuranilo, un grupo dibenzotienilo, un grupo benzoindolilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo isoxazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo naftilo, un grupo imidazolilo y un grupo pirrolilo, en los que cada grupo
10 opcionalmente está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de -(CH₂)_n-R⁴ y -O-(CH₂)_n-R⁴, en los que n, en cada se aparición, independientemente es 0, 1, 2, 3, o 4 y R⁴, en cada aparición, independientemente es NR⁶-Y-R⁷ o un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido con un grupo -Y-R⁸.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de los siguientes compuestos:

15 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(isoquinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)nicotinonitrilo,
20 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
25 4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-naftilamino)nicotinonitrilo,
5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
30 5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(4'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(4'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
N-{3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-il}acetamida,
35 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-4-ilfenil)nicotinonitrilo,
3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida,
3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida,
4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(1H-pirrol-3-il)fenil]nicotinonitrilo,
4-(2-bromofenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
40 5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo,

- 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo,
 4-(2'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(4'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5 5-(3'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 ácido 3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-3-carboxílico,
 ácido 3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico,
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,
 10 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-3-ilfenil)nicotinonitrilo,
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-pirimidin-2-ilfenil)nicotinonitrilo,
 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(4-metil-2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,
 5-[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo,
 15 4-[3-(3-furil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(2'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(3'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(4'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[2-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo,
 20 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo,
 4-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrilo,
 25 N-[3-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]fenil]acetamida,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 30 5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi) fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi) fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi) fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi) fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi) fenil]nicotinonitrilo,
 35 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

- 4-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 5 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-piperidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]nicotinonitrilo,
 10 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(3-{2-[(2-idroxi)amino]etoxi}fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{2-[(2-pirrolidin-1-iletexi)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 4-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 15 5-[3-[2-(di)etilamino]etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[3-[2-(di)isopropilamino]etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[3-[2-(bencilamino)etoxi]-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-metoxi)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 20 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}fenil)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-tienil]fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-tienil]fenil]nicotinonitrilo,
 4-(3-{5-[(di)etilamino]metil}-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 25 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(3'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentil-2'-metoxibifenil-4-carboxamida,
 5-(2'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 30 5-[3-(benciloxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[4-(benciloxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida,
 N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(1-etilpropil)bifenil-4-carboxamida,
 35 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-idroxi)etil)bifenil-4-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxi)etil)bifenil-4-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopropilbifenil-4-carboxamida,

- 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclohexilbifenil-4-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-ilettil)bifenil-4-carboxamida,
 N-bencil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo,
 5 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4'-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bifenil-3-il}nicotinonitrilo,
 3'-[5-etano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-3-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-idroxi-butil)bifenil-4-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(3-idroxi-propil)bifenil-4-carboxamida,
 10 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-[2-(metilamino)etil]bifenil-4-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)bifenil-4-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-4-ilmetil)bifenil-4-carboxamida,
 N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,
 15 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-idroxi-etil)bifenil-4-carboxamida,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1H-indol-5-il(metil)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-iloxi)nicotinonitrilo,
 20 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-il)nicotinonitrilo,
 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(4-idroxiifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 25 5-(4-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,
 4-[5-(idroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo,
 30 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperazin-1-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tiomorfolin-4-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-{3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo,
 35 4-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(3-{2-[bis(2-idroxi-etil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-{3-[2-(4-idroxi-piperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

- 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etoxi} fenil)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etoxi} fenil)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-fenilettil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 5 4-{3-[2-(ciclopentilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-{3-[2-(ciclohexilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(3-{2-[(2-furilmetil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 10 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletexi)fenil]nicotinonitrilo,
 5-(3-{2-[(2-idroxietyl)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-2-ilettil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-ilettil)amino]etoxi} fenil)nicotinonitrilo,
 15 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-4-ilettil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 5-[3-(dimetylamino)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(metilsulfonil)fenil]nicotinonitrilo,
 N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il] fenil}metanosulfonamida,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-fenilnicotinonitrilo,
 20 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-tienilo)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-3,3-bipiridina-5-carbonitrilo,
 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-3,4-bipiridina-5-carbonitrilo,
 5-(3-furil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 25 5-(1H-indol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(2,3-dihidro-1,4-henzodioxin-6-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)nicotinonitrilo, 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-tienil)nicotinonitrilo,
 5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 30 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-{3-[(dimetylamino)metil]fenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{5-[(prop-2-in-1-ilamino)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo,
 5-{5-[(butilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 35 5-(5-[[2-idroxietyl)amino]metil]-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(5-[[3-idroxi-propil)amino]metil]-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-[[3-metoxi-propil)amino]metil]-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,

- 5-(5-{{(4-hidroxibutil)amino}metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-{5-{{(ciclopropilamino)metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(5-{{(ciclopropilmetil)amino}metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,
 5 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{{(2-morfolin-4-iletel)amino}metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,
 5-(5-{{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 10 5-{5-{{(bencilamino)metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{{(2-feniletel)amino}metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{{(piridin-2-ilmetil)amino}metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{{(piridin-3-ilmetil)amino}metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{{(piridin-4-ilmetil)amino}metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,
 15 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(piridin-3-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-6-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[[5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]amino]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indazol-5-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo,
 20 4-(1H-indazol-6-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo,
 4-[[5-hidroxi-1H-pirazol-3-il]amino]-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo,
 5-(3-bromofenil)-4-[[4-metil-1H-indol-5-il]amino]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}nicotinonitrilo,
 25 5-{3-[2-(dimetilamino)etoksi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoksi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[3-(2-cloroetoksi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-[[4-metil-1H-indol-5-il]amino]-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[4-etil-1H-indol-5-il]amino]nicotinonitrilo,
 30 5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-[[4-metil-1H-indol-5-il]amino]nicotinonitrilo,
 5-(3-{5-{{(dimetilamino)metil}-2-tienil}fenil}-4-[[4-metil-1H-indol-5-il]amino]nicotinonitrilo,
 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida,
 3'-[5-ciano-4-[[4-metil-1H-indol-5-il]amino]piridin-3-il]-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]nicotinonitrilo,
 35 5-(3-cianofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzamida,
 3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida,

- 3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida,
 5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida,
 N-(4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil)metanosulfonamida,
- 5 5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-dibenzo[b,d]furan-4-il-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indol-3-il}nicotinonitrilo,
 4-(1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo,
- 10 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo,
 5-(1H-indol-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida,
 ácido 3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzoico,
 5-[3-(aminometil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
- 15 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)benzamida,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 4-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
- 20 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(5-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo,
- 25 5-[3-(2-{[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino}etoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-pirrolidin-1-il)propil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
- 30 5-(3-metoxi-4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3-bromofenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
- 35 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo,

- 5-(1-benzofuran-3-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletel)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 5 6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(1H-indol-4-ilamino)-3.3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3.3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,
 N-((2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-1-benzotien-5-il)metil)-b-alaninamida,
 10 4-(1H-indol-4-ilamino)-6'-[(2-morfolin-4-iletel)amino]-3.3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-[(2-morfolin-4-iletel)amino]-3.3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 5-{2-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,
 5-[3-(2-[(3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino]etoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 15 5-(3-[[2S]-2-amino-3-fenilpropil]oxi)fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-{5-[(bencilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{4-[2-(4-butilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 20 5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[4-(2-cloroetoxi)-3-metoxifenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(4-hidroxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 25 5-[3-metoxi-4-(2-piperidin-1-iletexi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(2,3-diclorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 30 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(5-[[2-hidroxietil]amino]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(5-[[3-hidroxipropil]amino]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(5-[[2,3-dihidroxipropil]amino]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 35 5-(5-[[2,3-dihidroxipropil](metil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{5-[(ciclohexilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,

- 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(2-pirrolidin-1-ilettil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)metil]-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 5-(5-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil]-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 5-[5-((4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il)metil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 10 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(piridin-2-ilmetil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(piridin-3-ilmetil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(piridin-4-ilmetil)amino]metil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo,
 15 5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furilo]nicotinonitrilo,
 5-[5-[(dietilamino)metil]-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[5-[(dibutilamino)metil]-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 20 5-[5-[(bencilamino)metil]-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-[(3-fenilpropil)amino]metil)-2-furilo]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-2-furilo]nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 25 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(4-{2-[(2-idroxi)etil]amino}etoksi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(4-{2-[(3-idroxi)propil]amino}etoksi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(4-{2-[(2-etoksi)etil]amino}etoksi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[4-(2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]etoksi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 30 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo,
 5-[4-[2-(bencilamino)etoksi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etoksi}fenil)nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino)etoksi]fenil]nicotinonitrilo,
 5-(4-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoksi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 35 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etoksi]fenil]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-[2-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)etoksi]fenil]nicotinonitrilo,
 5-[4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoksi]fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

- 5-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(4-{2-[4-(2-idroxi)etil]piperazin-1-il}etoxi)fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[4-(2-[4-(2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il)etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[4-(2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-4-il)piperazin-1-il]etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-2-il)metil]amino}etoxi)fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-3-il)metil]amino}etoxi)fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-4-il)metil]amino}etoxi)fenil}nicotinonitrilo,
 10 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 5-(5-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil]-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{5-[[4-isopropilpiperazin-1-il]metil]-2-furil}-4-[(4-dietil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]nicotinonitrilo,
 15 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]nicotinonitrilo,
 4-[[trans-4-(aminometil)ciclohexil]metil]amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
 4-[[trans-4-(aminociclohexil)metil]amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
 4-[[cis-3-(aminometil)ciclohexil]metil]amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[2-(piperidin-4-il)etil]amino]nicotinonitrilo,
 20 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[piperidin-4-il]metil]amino]nicotinonitrilo,
 4-[[cis-4-(aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]amino]nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[[1-metilpiperidin-4-il]metil]amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,
 25 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(pirrolidin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(morfolin-4-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,
 5-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2'-(morfolin-4-il)metil]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,
 30 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(pirrolidin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(morfolin-4-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,
 5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(4-[[2R]-2-amino-3-fenilpropil]oksi)fenil)-4-(1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 35 5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

- 5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienilo}nicotinonitrilo,
 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furilo}nicotinonitrilo,
 2'-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 5-{2-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 2'-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 10 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo,
 5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[3,4-bis(2-metoxietoxi) fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 15 5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 20 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il} nicotinonitrilo,
 5-{5-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{5-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(5-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 25 5-[4-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi) fenil]nicotinonitrilo,
 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 30 4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,
 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{5-[(dietilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 35 5-[3-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furilo}nicotinonitrilo,

- 4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]nicotinonitrilo,
5-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-morfolin-4-il-3.3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
5 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-piperidin-1-il-3.3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo,
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo,
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo,
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo,
10 5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
5-(1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
5-(5-formil-3-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
5-(4-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
15 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tienilo}nicotinonitrilo,
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3.3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo,
4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
20 4-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,
1-butil-3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)urea,
(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)carbamato de metilo,
(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de bencilo,
(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de 4-metoxibencilo,
25 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,
5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino]nicotinonitrilo,
5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo,
5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
30 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato
terc-butilo, de
4-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
35 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo,
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}nicotinonitrilo,
4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,

- 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)nicotinonitrilo,
 5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-4-il)nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-7-ilamino)nicotinonitrilo,
 5 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metoxi-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fluoro-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de
 terc-butilo,
 10 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(5-formil-2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{2-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 15 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 ácido 3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}benzoico,
 5-(2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 20 5-(4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-fenilnicotinonitrilo, 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-tienilo)nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3-tienilo)nicotinonitrilo,
 5-(3-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 25 4'-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,
 1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-ciclopropilurea,
 1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-metilurea,
 3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-1,1-dimetilurea,
 N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)morfolina-4-carboxamida,
 30 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-nitrofenil)nicotinonitrilo,
 5-(4-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(3-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(2-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 35 5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida,
 N-(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida,

- N-(3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida,
 N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-2-metilpropanamida,
 4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-N-metilbenzamida,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-naftil)nicotinonitrilo,
 5 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-naftil)nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo,
 5-(1-benzotiofen-3-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(1-metil-1H-indol-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 10 5-(1H-indol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 5-(1H-indol-6-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-quinolin-3-ilnicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-quinolin-8-ilnicotinonitrilo,
 5-(1-benzofuran-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 15 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(quinolin-5-il)nicotinonitrilo,
 5-(dibenzo[b,d]tiofen-3-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 5-(1H-indol-4-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,
 4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,
 20 4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(piperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,
 25 4-(2,4-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil}-4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,
 4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,
 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 30 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((piperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,
 4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,
 4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-((piperazin-1-il)metil)-2,3-bipiridina-5'-carbonitrilo,
 4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,
 35 4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,
 4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,
 4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

- 4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,
 4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,
 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 5 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,
 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinonitrilo,
 10 4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinonitrilo,
 4-({[*cis*-4-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo y
 1-óxido de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo.
- 21.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el compuesto está en forma de un enantiómero.
- 15 **22.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 23.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o una sal, hidrato, o éster del mismo para su uso en el tratamiento o la inhibición de una afección patológica o de un trastorno patológico mediado por una proteína cinasa en un mamífero.
- 20 **24.** El compuesto para uso de la reivindicación 23, en el que la proteína cinasa es proteína cinasa C.
- 25.** El compuesto para uso de la reivindicación 23 o 24, en el que la afección o el trastorno patológico es una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmune seleccionada de asma, colitis, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, artrosis e inflamación articular.
- 26.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal, hidrato, o éster del mismo para su uso como un medicamento.
- 25 **27.** Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal, hidrato, o éster del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la inhibición de una afección o de un trastorno patológico mediado por una proteína cinasa en un mamífero.