

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 086**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 451/06	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 491/10	(2006.01)		
C07D 498/08	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2014 PCT/GB2014/050521**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14128486**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2014 E 14706684 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2958910**

54 Título: **Compuestos de pirimidina útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por mecanismos de IKKε y/o TBK1**

30 Prioridad:

21.02.2013 GB 201303109

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

14.02.2017

73 Titular/es:

**DOMAINEX LIMITED (100.0%)
162 Cambridge Science Park, Milton Road
Cambridge CB4 0GH, GB**

72 Inventor/es:

**NEWTON, GARY KARL;
STEWART, MARK RICHARD;
PERRIOR, TREVOR ROBERT;
CROSBY, STUART RICHARD;
HOPKINS, ANNA;
NEGOITA-GIRAS, GABRIEL y
JENKINS, KERRY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 601 086 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por mecanismos de IKK ϵ y/o TBK1

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirimidina y composiciones que los contienen, y a procedimientos para prepararlos. Los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad aberrante de las proteínas quinasas IKK ϵ y/o TBK-1.

Una numerosa e importante familia de enzimas es la familia de las proteína quinasas. Existen aproximadamente 500 proteína quinasas diferentes conocidas. Las proteína quinasas sirven para catalizar la fosforilación de una cadena lateral de aminoácido en diversas proteínas sustrato. La I-kappa-B-quinasa épsilon, IKK ϵ , (también conocida como I-kappa-B-quinasa-3 (IKK3) o I-kappa-B-quinasa inducible (IKKi)), y la Quinasa 1 de Unión a TANK, TBK-1 (también conocida como T2K o quinasa activante de NF-kappa B), son serina-treonina quinasas. Los estudios han mostrado que las proteína quinasas desempeñan un papel clave en numerosas funciones celulares, incluyendo transducción de señal, regulación transcripcional, motilidad celular, y división celular. La actividad aberrante o inapropiada de las proteína quinasas puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de ciertas patologías. También se ha mostrado que varios oncogenes codifican proteína quinasas, lo que sugiere que las quinasas desempeñan un papel en la oncogénesis.

IKK ϵ y TBK1 tienen un alto grado de homología de secuencia y en consecuencia comparten diversas funciones biológicas clave. En el sistema inmune innato, IKK ϵ y TBK1 se activan en respuesta la asociación de lipopolisacáridos (de la pared celular bacteriana) con el receptor 4 de tipo Toll (TLR4) o la asociación de ARN de doble cadena (de virus de ARN de doble cadena) de TLR3. También se pueden activar en respuesta a citoquinas proinflamatorias tales como TNF e interleuquina-1 (IL-1). Una vez activadas estas quinasas, fosforilan y activan IRF3, un factor de transcripción que desencadena la producción de interferón-beta y quimioquinas, tales como RANTES. Estas sustancias desempeñan un papel clave en la mediación de la defensa del hospedador frente a la infección de bacterias y virus. Los ratones que no expresan IRF3 son resistentes al choque séptico inducido por LPS. Estas observaciones sugieren que un inhibidor de IKK ϵ y TBK1 puede tener eficacia para el tratamiento/prevenición del choque séptico y/o el tratamiento de enfermedad inflamatoria.

No se cree que IKK ϵ sea un componente de la ruta "clásica" de IKK para la activación de factores de transcripción tales como la familia de NF- κ B en la que se conoce que sus homólogos IKK α e IKK β tienen un papel clave. Sin embargo, ha mostrado tomar parte en diversos mecanismos *alternativos* para la regulación de miembros de la familia de NF- κ B, todos los cuales se conoce que están implicados en controlar la expresión de diversas proteínas reguladoras incluyendo citoquinas proinflamatorias. IKK ϵ fosforila directamente el dominio C-terminal del miembro de la familia de NF- κ B cRel, lo que conduce a la disociación del complejo I κ B α -cRel y a la acumulación nuclear de cRel (Harris y col., J. Immunol., 2006, 177, 2527-2535). También se ha mostrado que fosforila p65/Rel A en Ser-536 una modificación que se propone que contribuye al potencial de transactivación de este factor de transcripción (Adli y col., Journal of Biological Chemistry, 2006, 281, 37, 26976-26984; Wietek y col., Journal of Biological Chemistry, 2006, 281, 46, 34973-34981).

La actividad aberrante de IKK ϵ se ha relacionado con diversas áreas de enfermedad que incluyen cáncer y obesidad. Los estudios han mostrado que el gen que codifica IKK ϵ (*IKBKE*) se amplifica y sobreexpresa en ciertas líneas celulares de cáncer de mama y tumores derivados de pacientes. Además, la supresión de la expresión génica de *IKBKE* en estas líneas celulares induce muerte celular (Boehm y col., Cell, 2007, 129, 1065-1079). También se ha mostrado que IKK ϵ fosforila el receptor de estrógenos, y su actividad se ha relacionado con la resistencia a tamoxifeno en tumores de cáncer de mama (Guo y col., The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285, 3676-3684). IKK ϵ también se sobreexpresa frecuentemente en líneas y tumores primarios de cáncer de ovario humano. Además, la sobreexpresión de IKK ϵ hace las células resistentes al cis-platino, mientras que la supresión génica de IKK ϵ restaura la sensibilidad al cis-platino (Guo y col., The America Journal of Pathology, 2009, 175, 324-333). Se ha mostrado que IKK ϵ desempeña un papel en la determinación de la quimiosensibilidad en NSCLC (cáncer de pulmón no macrocítico) (Guo y col., Oncogene, 2013, 32, 151-159). La expresión de *IKBKE* hace las células de NSCLC resistentes a quimioterapia mientras que el silenciamiento de este gen aumenta la sensibilidad a los mismos agentes. Además, *IKBKE* se sobreexpresa en biopsias de NSCLC de fumadores y también se puede inducir en células de NSCLC por la nicotina. Se cree que se produce a través de STAT-3. Se ha mostrado que IKK ϵ inhibe diversos supresores tumorales por fosforilación de restos de serina clave, estimulando de ese modo la supervivencia y el crecimiento celulares. Los supresores tumorales FOXO3a (Guo y col., Plos One, 2013, 8 (5), e63636) y CYLD (Hutti y col., Mol. Cell., 2009, 34 (4), 461-472) se inhiben ambos por IKK ϵ . Estas observaciones sugieren que los inhibidores de IKK ϵ pueden mostrar eficacia en el tratamiento de ciertos cánceres.

Los ratones con supresión génica de IKK ϵ están protegidos de obesidad inducida por dieta de alto contenido en grasas, inflamación crónica en hígado y tejido graso, esteatosis hepática, y resistencia corporal total a la insulina. Tales ratones también muestran un aumento del gasto de energía a través del aumento de expresión de la proteína desacopladora UCP1 (Chiang y col., Cell, 2009, 138, 961-975). Se ha informado que Amlexanox es un inhibidor de TBK1 e IKK ϵ y es capaz de reducir la ganancia de peso y disminuir los niveles de glucosa en sangre en modelos de obesidad en ratones (Reilly y col., Nature Medicine, 2013, 19 (3), 313-321.). También se ha relacionado IKK ϵ con aterosclerosis arterial inducida por dieta de alto contenido en grasas (Cao y col., PLOS, 2013, 8 (5) e64930). Estas

observaciones sugieren que los inhibidores de IKKε y/o los inhibidores dobles de TBK1/IKKε pueden tener eficacia en el tratamiento de obesidad y trastornos relacionados tales como diabetes.

Se ha mostrado que IKKε desempeña un papel en la señalización de IL-17 y en el mantenimiento del fenotipo Th17. IKKε media la señalización de IL-17 por fosforilación de la proteína adaptadora clave Act-1. Además, la supresión génica de IKKε en células de ratón reduce la producción de diversas citoquinas en respuesta a la señalización de IL-17 y los modelos de ratón deficientes en IKKε muestran una reducción del reclutamiento de neutrófilos en los pulmones después de desafío de IL-17 (Bulek y col., *Nature Immunology*, 2011, 12, 9, 844-853). Los linfocitos T deficientes en IKKε también muestran una reducción de producción de IL-17 después de estimulación con IL-1 (Gulen y col., *Immunity*, 2012, 37, 800-812). Estos datos sugieren conjuntamente que un inhibidor de IKKε sería útil en el tratamiento de enfermedades en las que se cree que IL-17 y/o los neutrófilos desempeñan un papel importante tales como asma, EPOC, psoriasis, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn.

Se ha mostrado que TBK-1 se activa en respuesta a la hipoxia y estimula la producción de factores proangiogénicos tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e IL-1. La expresión de TBK-1 aumenta 2,5-3 veces después de 24 h de hipoxia, similar al aumento en la expresión de VEGF. La expresión de VEGF inducida por hipoxia se puede suprimir mediante disminución de expresión génica con ARNip de TBK1. El nivel de ARNm y proteína de TBK1 es elevado en células de cáncer maligno de colon y mama. TBK1 también se recluta y activa mediante el complejo efector RaIb/Sec5; en células cancerosas, la asociación constitutiva de esta ruta a través de la activación crónica de RaIb, restringe la iniciación de programas apoptóticos. El protooncogén KRAS se encuentra mutado en un amplio conjunto de tumores humanos la mayoría de los cuales son agresivos y responden mal a las terapias convencionales. Se ha mostrado que la supresión génica de TBK1 en líneas celulares de tumores dependientes de KRAS causa muerte celular (Barbie y col., *Nature*, 2009, 462, 5, 108-114). Estudios fosfoproteómicos también han implicado a PLK1 como diana corriente abajo de TBK1 en células de NSCLC (Kim y col., *PNAS*, 2013, 110 (30), 12414-12419). Se conoce que PLK1 desempeña un papel importante en la división celular. TBK1 también se ha visto implicado en la resistencia a fármacos en cáncer de próstata (Kim y col., *Neoplasia*, 2013, 15 (9), 1064-1074.), y los inhibidores de TBK1 también se han visto implicados en cánceres de mama Her2⁺ (Deng y col., *Cancer Research*, 2014, el análisis sistemático del quinoma de ARNhp (*shRNA*) identifica TBK1 como diana terapéutica para cáncer de mama HER2⁺). Estas observaciones sugieren que un inhibidor de TBK1 puede tener eficacia en el tratamiento de cáncer.

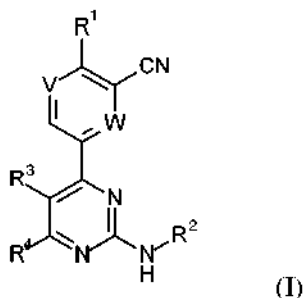
Se ha mostrado que tanto IKKε como TBK-1 fosforilan y activan Akt en diversas líneas celulares de cáncer (Ou y col., *Molecular Cell*, 2011, 41, 458-70; Xie y col., *PNAS*, 2011, 108, 16, 6474-6479; Guo y col., *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286 (43), 37389-37398). Akt es una quinasa de señalización principal que actúa como centro en una diversidad de rutas desempeñando un papel principal en la proliferación y supervivencia celulares. Además, la disminución de expresión génica con ARNhp (*shRNA*) de TBK1 en una diversidad de líneas celulares de NSCLC se ha mostrado que inhibe la supervivencia celular. Estos resultados se validaron además mediante el uso de un inhibidor doble de molécula pequeña de las quinasas TBK1 y IKKε que fue capaz de inhibir tanto la fosforilación de Akt como la proliferación de una línea celular de cáncer NSCLC sensible a reducción de expresión génica de TBK1 (Ou y col., *Molecular Cell*, 2011, 41, 458-70). Un inhibidor doble de TBK1/IKKε también puede tener aplicación en cánceres que están dirigidos por mutaciones en la ruta de PI3 quinasa tales como los cánceres que albergan una mutación de PTEN o PIK3CA (documento de Patente WO2013/024282). También se ha propuesto que TBK1 y IKKε pueden contribuir a la señalización autocrina en cánceres a través de citoquinas tales como IL-6 y CCL5 (Zhu y col., *Cancer Discovery*, 2014, inhibición de la tumorigenicidad dirigida por KRAS por interrupción del circuito autocrino de citoquinas). Los inhibidores dobles de TBK1/IKKε también han mostrado eficacia en modelos de xenoinjerto en ratón, particularmente en cáncer oral (Li y col., *International Journal of Cancer*, 2013, 134 (8), 172-1980). La combinación de un inhibidor de TBK1/IKKε junto con compuestos que pueden inhibir quinasas Jak y/o MEK también es probable que encuentre aplicación en tumores dirigidos por KRAS con mal tratamiento (Zhu y col., *Cancer Discovery*, 2014, inhibición de la tumorigenicidad dirigida por KRAS por interrupción del circuito autocrino de citoquinas). Estas observaciones sugieren que un inhibidor doble de TBK1/IKKε puede tener eficacia en el tratamiento de cáncer.

En resumen, por estas razones y otras relacionadas, la actividad aberrante de IKKε y/o TBK1 puede conducir a diversas patologías. Las patologías mediadas por los mecanismos de IKKε y/o TBK1 incluyen trastornos inflamatorios y de reparación tisular, particularmente artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC); osteoartritis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis incluyendo psoriasis, dermatitis atópica y daño en la piel inducido por radiación ultravioleta (UV); enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriática, y espondilitis anquilosante; rechazo de tejido y órgano, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, reestenosis, obesidad, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, incluyendo enfermedad de Hodgkin, caquexia, inflamación asociada a infección incluyendo ciertas infecciones virales, incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), síndrome de distrés respiratorio en el adulto, Ataxia-Telangiectasia, glaucoma de ángulo abierto primario y choque séptico.

Se conoce que ciertas pirimidinil-aminas actúan como inhibidores de proteína quinasas. Por ejemplo, los documentos de Patente WO 2005/012262 y WO 2009/032861 desvelan ciertos de tales compuestos. En el primer documento, se indica que los compuestos son inhibidores de una o más de CDK1, CDK2, CDK4, CDK7, CDK9, GSK3, aurora quinasa, y PLK1. En el último documento, se indica que los compuestos son inhibidores de proteína quinasas, por ejemplo quinasas N-terminales c-Jun (JNK). Se han desvelado ciertos compuestos de amino-

5 pirimidina en los documentos de Patente WO2011/046970 y WO2012/142329, se desvelaron ciertas pirimidinil-aminas como inhibidores de IKKε y/o TBK1. En el documento de Patente WO2012/010826, se desvelaron ciertas pirimidinil-aminas que tienen un patrón de sustitución específico como inhibidores selectivos de IKKε y/o TBK1. Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que ciertas pirimidinil-aminas sustituidas con piridina que tienen un patrón de sustitución específico son inhibidores selectivos de IKKε y/o TBK1. Por lo tanto, se espera descubrir utilidad en poblaciones de pacientes donde la actividad aberrante de IKKε y/o TBK1 conduce a enfermedad.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general I:



10 en la que:

uno de V y W es N, y el otro de V y W es C-H;

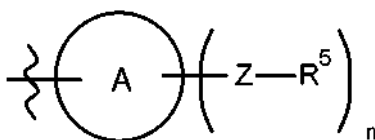
15 R¹ representa un grupo heterociclilo alifático que tiene 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de anillo, unido al grupo piridilo mostrado en la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno de anillo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; =O; NO₂; CN; NR^aR^b; (CHR^a)_xCOR^c; O.CO.R^c; CO₂R^a; CONHR^d; (CHR^a)_xNR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSO₂R^c; CH(CF₃)NH₂; y grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, S-alquilo, CONHR^a y grupos NR^aR^b; o

20 R¹ representa un grupo NR^a-(CHR^a)_xcicloalquilo C₃₋₆ o un grupo NR^a-(CHR^a)_xheterocicloalquilo C₃₋₆, conteniendo dicho grupo heterocicloalquilo un heteroátomo, en el que el heteroátomo es oxígeno o nitrógeno, y estando dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; =O; NO₂; CN; NR^aR^b; (CHR^a)_xCOR^c; O.CO.R^c; CO₂R^a; CONHR^d; (CHR^a)_xNR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSO₂R^c; CH(CF₃)NH₂; y grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, S-alquilo, CONHR^a y grupos NR^aR^b; o

25 R¹ representa NR^a-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; OH; =O; NO₂; CN; NR^aR^b; (CHR^a)_xCOR^c; O.CO.R^c; CO₂R^a; CONHR^d; (CHR^a)_xNR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSOR^c; CH(CF₃)NH₂; y grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxil C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, S-alquilo, CONHR^a y un grupo NR^aR^b;

x es 0, 1 o 2;

R² representa



35 en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos; n es 0, 1, 2 o 3; cada Z es un grupo seleccionado independientemente de -(CHR^a)_p-, -(CHR^a)_pO-(CHR^a)_r-, -(CHR^a)_pNR^a-(CHR^a)_r-, -C(=O)-, C(=O)NR^a- y -NR^aC(=O)(CHR^a)_p-, en los que p es 0, 1 o 2; y r es 0, 1, 2 o 3; y cada R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- 40
- H, halógeno, OR^b, o NR^aR^b;
 - un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, =O, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, O-alquilo C₁₋₄, OH y NR^aR^b;

- grupos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, O-alquilo C₁₋₄, OH y NR^aR^b;
- NO₂; CN; O.CO.R^c; NR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSO₂R^c; y CH(CF₃)NH₂;

- 5 o dos grupos Z-R⁵ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y -(CHR^a)_r-(CHR⁵)_r-(CHR^a)_r, en la que el resto -CHR⁵- se puede reemplazar con -O- o -NR⁵- y cada r es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y -NR^a.CO.(CH₂)_q-, en la que un resto -CH₂- se puede reemplazar con -O- o -NR^a-; y
- 10 cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄, halógeno, SO₂R^c, CONHR^c, NR^a.COR^c, COR^c, N(R^a)₂ y fenilo; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a;
- 15 R^c representa un átomo de hidrógeno; un grupo -NR^aR^b; un grupo cicloalquilo C₃₋₈, en el que el resto CH₂ se puede reemplazar opcionalmente con un átomo de oxígeno o un grupo NR^b; o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un OH, O-alquilo C₁₋₄ o un grupo NR^aR^b;
- R^d representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;
- 20 q representa 1, 2 o 3;
- R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un átomo de halógeno; y
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un átomo de halógeno;

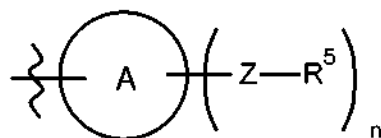
o una sal del mismo.

- 25 En una realización de la invención, A representa un grupo fenilo. En otra realización, A representa un grupo heteroarilo. Excepto cuando el contexto requiera otra cosa, se debería entender que cualquier preferencia o realización específica mencionada en la presente Memoria Descriptiva se puede aplicar a compuestos en los que A es fenilo; de forma similar, cualquier preferencia mencionada en la presente Memoria Descriptiva se puede aplicar a compuestos en los que A es heteroarilo. En cada caso, el grupo A está sustituido con grupos (Z-R⁵)_n como se muestra en la fórmula.

- 30 En una realización de la invención:

uno de V y W es N, y el otro de V y W es C-H;

- 35 R¹ representa un grupo heterociclilo alifático que tiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de anillo, unido al grupo piridilo mostrado en la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno de anillo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; =O; NO₂; CN; NR^aR^b; COR^c; O.CO.R^c; CO₂R^a; CONHR^d; NR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSO₂R^c; CH(CF₃)NH₂; y grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno y grupos NR^aR^b;
- R² representa



- 40 en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos; n es 0, 1, 2 o 3; cada Z es un grupo seleccionado independientemente de -(CH₂)_p-, -C(=O)- y -NR^aC(=O)(CHR^a)_p-, en los que p es 0, 1 o 2; y cada R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:
- 45 - H, halógeno, OR^b, o NR^aR^b;
- un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con halógeno, O-alquilo C₁₋₄ u OH;
- 50 - grupos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, O-alquilo C₁₋₄, OH o NR^aR^b;
- NO₂; CN; O.CO.R^c; NR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSO₂R^c; y CH(CF₃)NH₂; o

y/o dos grupos Z-R⁵ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y -NR^a.CO.(CH₂)_q-, en la que un resto -CH₂- se puede reemplazar con -O- o -NR^a-;

cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄, halógeno, y fenilo; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a;

R^c representa un átomo de hidrógeno; un grupo -NR^aR^b; un grupo cicloalquilo C₃₋₈, en que el resto CH₂ se puede reemplazar opcionalmente con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a; o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo NR^aR^b;

R^d representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;

q representa 1, 2 o 3;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un átomo de halógeno; y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un átomo de halógeno;

o una sal del mismo.

Los compuestos de la invención son inhibidores de los receptores de IKKε y/o TBK-1, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a o causadas por la actividad aberrante de IKKε y/o TBK-1. Además de ser inhibidores eficaces de los receptores de IKKε y/o TBK-1, los compuestos de la invención tienen propiedades ventajosas, por ejemplo buena estabilidad metabólica. Muchos de los compuestos de la invención tienen buenas propiedades farmacocinéticas in vivo.

Un grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificado. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, y sec-butilo. Entre los grupos alquilo sin ramificar, son preferentes los grupos metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo. Entre los grupos alquilo ramificados, se pueden mencionar los grupos iso-propilo, t-butilo, i-butilo, 1-etilpropilo, 1-etilbutilo, y 1-etilpentilo.

Un grupo alcoxi es el grupo O-alquilo, donde "alquilo" se usa como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos de grupos alcoxi incluyen los grupos metoxi y etoxi. Otros ejemplos incluyen propoxi y butoxi.

Un grupo alqueno puede ser de cadena lineal o ramificado, y contener al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, y butenilo. Los grupos alqueno preferentes incluyen etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo.

Un grupo alquino puede ser de cadena lineal o ramificado, y contener al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, y butinilo. Los grupos alquino preferentes incluyen etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo.

Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico. Un grupo bicíclico, por ejemplo, puede estar condensado o formar un puente. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen biciclo [2.2.1]hept-2-ilo. Preferentemente, un grupo cicloalquilo es monocíclico, y preferentemente tiene hasta 7 átomos de carbono.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Son preferentes flúor, cloro y bromo. Son particularmente preferentes flúor y cloro.

Un grupo heterociclilo es un grupo cíclico de átomos de carbono en el que de uno a tres de los átomos de carbono se reemplazan con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Puede ser aromático o alifático. Un grupo heterociclilo alifático se denomina grupo heterocicloalquilo. Un grupo heterociclilo aromático se denomina grupo heteroarilo. Para un grupo heterociclilo bicíclico, uno o ambos anillos pueden ser aromáticos, o uno o ambos anillos pueden ser alifáticos. Para un grupo heterociclilo bicíclico, por ejemplo, los anillos pueden estar condensados, formar un puente o ser espirocíclicos. Un grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, monocíclico o bicíclico. En un grupo heterociclilo bicíclico puede haber uno o más heteroátomos en cada anillo, o solamente en uno de los anillos. Para un grupo heteroarilo bicíclico, uno o ambos anillos son aromáticos, y los uno o más heteroátomos pueden estar en uno o ambos anillos del grupo. El heteroátomo es preferentemente O o N. Los grupos heterociclilo que contienen un átomo de nitrógeno adecuado incluyen los correspondientes N-óxidos y para un átomo de azufre adecuado los correspondientes S-mono o dióxidos.

Las realizaciones de la presente invención pueden tener formas tautoméricas. Cuando las realizaciones de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, todos los tautómeros son compuestos de la invención, independientemente de si todas las formas tautoméricas están dentro de la definición estructural de la fórmula general (I).

En una realización de la invención V es N y W es C-H. En otra realización de la invención, V es C-H y W es N. Excepto cuando el contexto requiera otra cosa, se debería entender que cualquier preferencia o realización

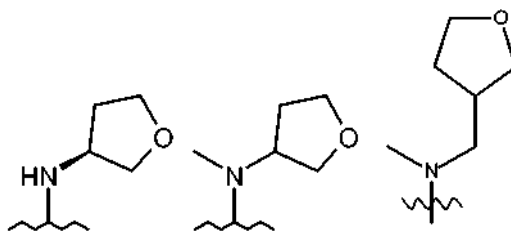
específica mencionada en la presente Memoria Descriptiva se puede aplicar a compuestos en los que V es N y W es C-H; de forma similar, cualquier preferencia mencionada en la presente Memoria Descriptiva se puede aplicar a compuestos en los que V es C-H y W es N.

5 En realizaciones en las que R^1 es un grupo heterociclilo, R^1 tiene preferentemente 4, 5, 6 o 7, más preferentemente 4, 5 o 6, y especialmente 5 o 6, átomos en el anillo. En ciertas realizaciones, el anillo puede ser un anillo espirocíclico con 8 o 9 átomos en el anillo.

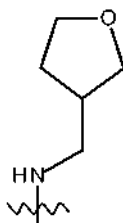
Además del átomo de nitrógeno a través del que el grupo está unido al grupo piridilo mostrado en la fórmula I, puede haber uno o más heteroátomos adicionales, seleccionados por ejemplo entre nitrógeno, oxígeno y azufre; por ejemplo puede haber un heteroátomo adicional, por ejemplo un átomo de oxígeno. Cualquier átomo de nitrógeno en el anillo además del átomo de nitrógeno a través del que el anillo está unido al grupo piridilo en la fórmula I, puede portar un grupo R^b , mientras que cualquier átomo de azufre en el anillo puede estar en cualquier grado de oxidación deseado, es decir puede ser -S-, -SO- o -SO₂-. Alternativamente, puede no haber ningún heteroátomo adicional en el anillo; es decir, R^1 representa un grupo heterociclilo alifático que tiene 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de anillo (por ejemplo 4, 5 o 6), y tiene como heteroátomo en el anillo un único átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno que es el átomo a través del que el grupo R^1 está unido al grupo piridilo mostrado en la fórmula I. Por ejemplo, R^1 puede representar un anillo de pirrolidina, morfolina, piperazina, piperidina, azetidina, tiomorfolina, homopiperazina u homomorfolina. En ciertas realizaciones, el grupo R^1 puede ser un grupo bicíclico, por ejemplo un grupo bicíclico con puente, por ejemplo un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo o un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, o un grupo bicíclico espirocíclico, por ejemplo un grupo espirocíclico que comprende un grupo pirrolidina o un grupo piperidina, por ejemplo un grupo 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano, 2-oxa-6-aza-espiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano, 2,6-diaza-espiro[3.4]octano, 2,7-diaza-espiro[3.5]nonano, 2,6-diaza-espiro[3.5]nonano, especialmente un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano. En una realización, R^1 puede ser una pirrolidina, morfolina, piperazina, piperidina, azetidina, tiomorfolina, homopiperazina, homomorfolina, un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo o un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano. En una realización, R^1 may puede ser una pirrolidina, morfolina, piperazina, piperidina, azetidina, tiomorfolina, homopiperazina, homomorfolina, un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo o un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo. Preferentemente R^1 representa un anillo de pirrolidina, un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, un anillo de piperidina o un anillo de azetidina. Preferentemente R^1 representa un anillo de pirrolidina, un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, un anillo de piperidina, un anillo de azetidina o un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano. Más preferentemente R^1 representa un anillo de pirrolidina, un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo o un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano. Más preferentemente R^1 representa un anillo de pirrolidina o un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo. Más preferentemente, R^1 representa un anillo de pirrolidina.

Alternativamente, R^1 puede ser un grupo $NR^a-(CHR^a)_x$ -cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo un grupo N-cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo un grupo N-ciclopropilo, un grupo N-ciclobutilo, un grupo N-ciclopentilo, un grupo N-ciclohexilo, un grupo N-metil-ciclopropilo, un grupo N-metil-ciclobutilo, un grupo N-metil-ciclopentilo o un grupo N-metilciclohexilo. Preferentemente R^1 es un grupo N-ciclopropilo o N-ciclopentilo. Más preferentemente, R^1 es un grupo N-ciclopentilo.

Alternativamente, R^1 puede ser un grupo $NR^a-(CHR^a)_x$ -heterocicloalquilo C₃₋₆, conteniendo dicho grupo heterocicloalquilo un heteroátomo, en el que el heteroátomo es oxígeno o nitrógeno. Preferentemente el grupo heterocicloalquilo comprende un anillo de 5 a 7 miembros. El heteroátomo es preferentemente oxígeno. R^a preferente es H o metilo. Por ejemplo, R^1 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en:



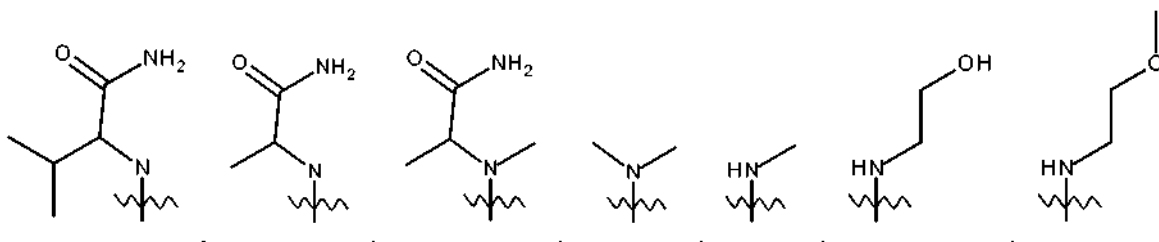
y



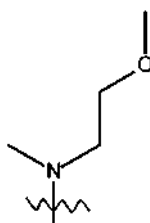
Alternativamente, R^1 puede ser un grupo NR^a -alquilo C₁₋₆, preferentemente un grupo NR^a -alquilo C₁₋₄.

R¹ puede portar uno o más, por ejemplo hasta 3, especialmente uno, sustituyentes opcionales. Si está presente un sustituyente alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄, este puede estar sustituido, por ejemplo, con uno o más, por ejemplo 1 a 3, átomos de halógeno, por ejemplo átomos de cloro y/o flúor, y/o grupos NR^aR^b y/o CONHR^a, por ejemplo CONH₂; y/o NR^a.COR^c; por ejemplo NHCOalquilo C₁₋₄. En una realización, si está presente un sustituyente alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄, este puede estar sustituido, por ejemplo, con uno o más, por ejemplo 1 a 3, átomos de halógeno, por ejemplo átomos de cloro y/o flúor, y/o grupos OH y/o S-alquilo y/o NR^aR^b. Tal sustituyente puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo o difluorometoxi. Los sustituyentes preferentes para R¹ incluyen átomos de halógeno, por ejemplo uno o dos átomos de flúor; OH; =O; CN; NR^aR^b; (CHR^a)_xCOR^c; O.CO.R^c; CO₂R^a; CONHR^d; (CHR^a)_xNR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; metilo; metoxi; y alquilo C₁₋₄ sustituido con CONHR^a o NR^a.COR^a; trifluorometilo; y trifluorometoxi; en cada uno de los cuales cada uno de R^a, R^b y R^c preferentemente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₄, especialmente un grupo metilo, o un átomo de hidrógeno, o R^c también puede representar un grupo NR^aR^b, por ejemplo un grupo NH₂. Los sustituyentes preferentes para R¹ incluyen átomos de halógeno, por ejemplo uno o dos átomos de flúor; OH; =O; CN; NR^aR^b; COR^c; O.CO.R^c; CO₂R^a; CONHR^d; NR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; metilo; metoxi; trifluorometilo; y trifluorometoxi; en cada uno de los cuales cada uno de R^a, R^b y R^c preferentemente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₄, especialmente un grupo metilo, o un átomo de hidrógeno, o R^c también puede representar un grupo NR^aR^b, por ejemplo un grupo NH₂. Los sustituyentes particularmente preferentes en el grupo heterocíclico R¹ incluyen átomos de halógeno, por ejemplo uno o dos átomos de flúor; OH; CN; COR^c; CO₂R^a; CONHR^d; y metoxi; en los que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, R^c representa un grupo NH₂, y R^d representa un grupo heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo un grupo pirazol), opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo sustituido con un grupo metilo. Los sustituyentes particularmente preferentes en el grupo heterocíclico R¹ incluyen átomos de halógeno, por ejemplo uno o dos átomos de flúor; OH; CN; (CHR^a)_xCOR^c; CO₂R^a; CONHR^d; (CHR^a)_xNR^a.COR^c o metoxi; en los que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, R^c representa un grupo NH₂, y R^d representa un grupo heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo un grupo pirazol), opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo sustituido con un grupo metilo. Un grupo hidroxilo o un grupo metoxi son sustituyentes preferentes, particularmente hidroxilo. Uno o dos átomos de flúor son también sustituyentes preferentes. Un grupo (CHR^a)_xCOR^c o un grupo (CHR^a)_xNR^a.COR^a son también sustituyentes preferentes.

En realizaciones en las que R¹ es NR^a-alquilo C₁₋₆, preferentemente ese grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de COR^c; NR^a.COR^c y OH, SO₂R^c, NR^aSO₂R^c, halógeno, OH, NR^aR^b y alcoxi C₁₋₄. Más preferentemente está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de COR^c; NR^aCOR^c, alcoxi C₁₋₄ y OH. Por ejemplo, R¹ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en:



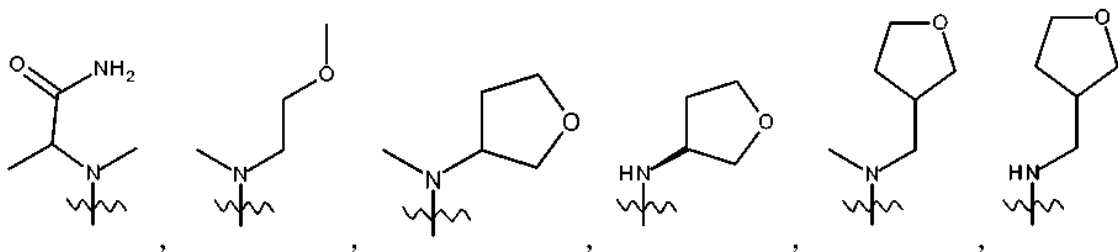
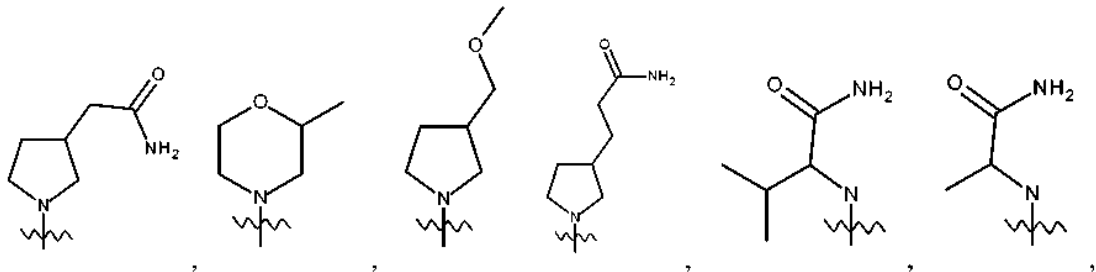
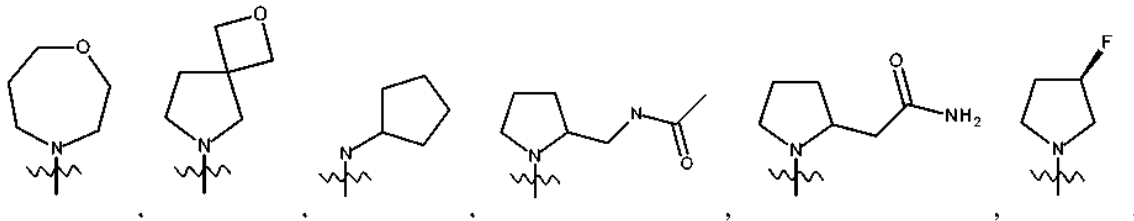
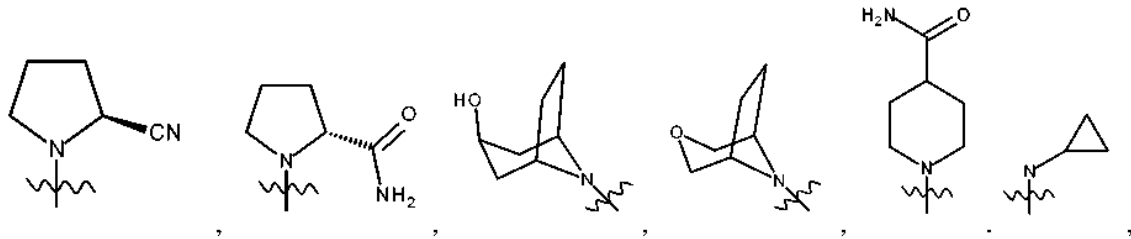
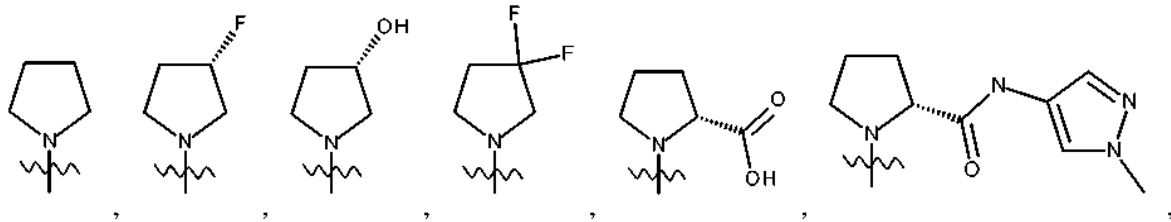
35 y



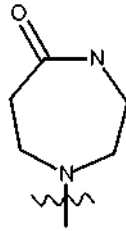
x puede ser 0, 1, 2 o 3. Preferentemente, x es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, R¹ puede ser un anillo de pirrolidina o un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo grupo, sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor (por ejemplo un flúor en la posición 3 del anillo de pirrolidina) o un grupo hidroxilo (por ejemplo, un grupo 3-hidroxi).

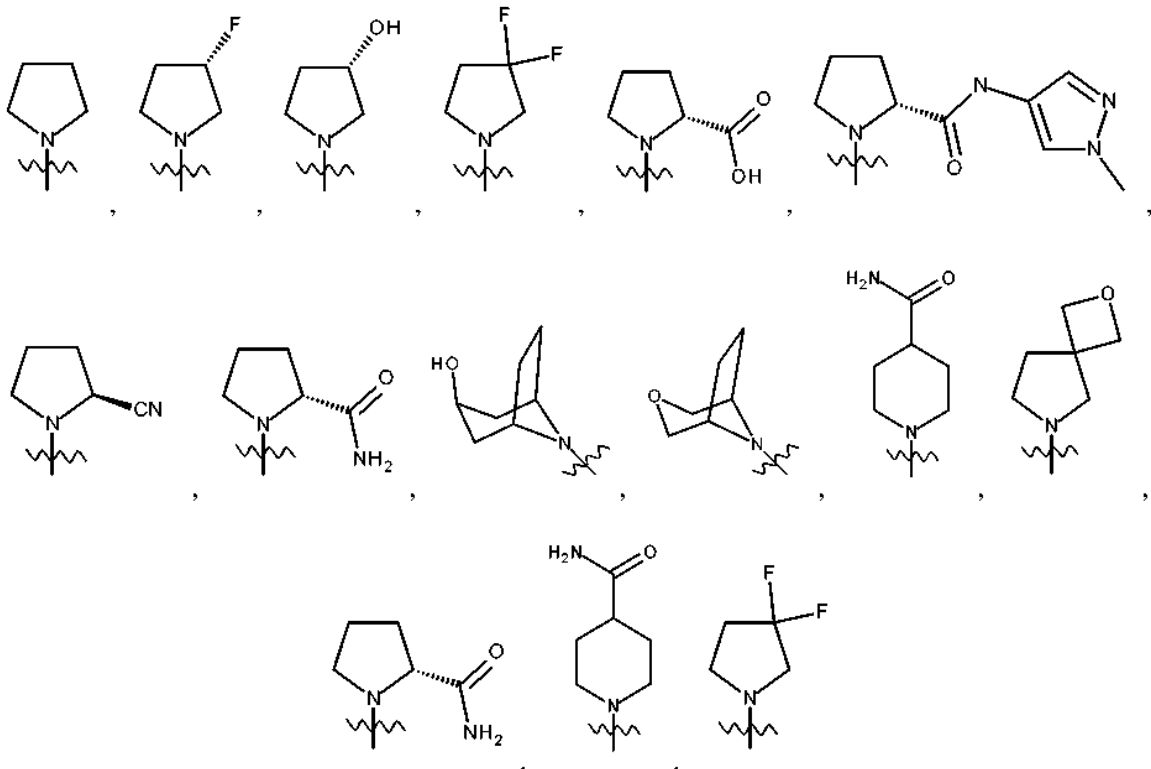
Los ejemplos preferentes de grupos R¹ son los que siguen a continuación:



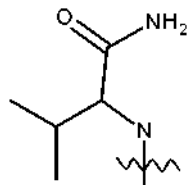
y



Ejemplos más preferentes de grupos R¹ son los que siguen a continuación:

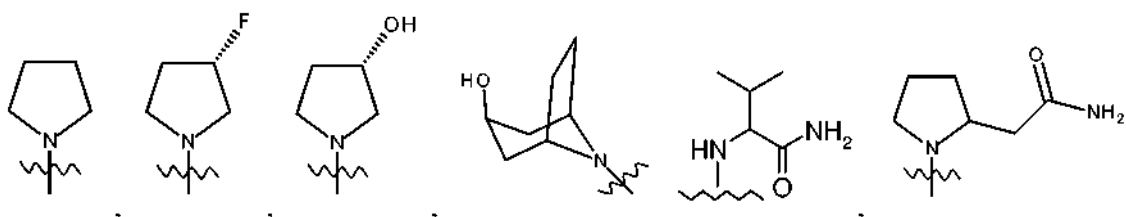


y

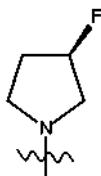


5

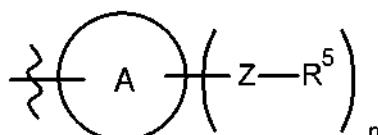
Ejemplos más preferentes de grupos R¹ son:



y

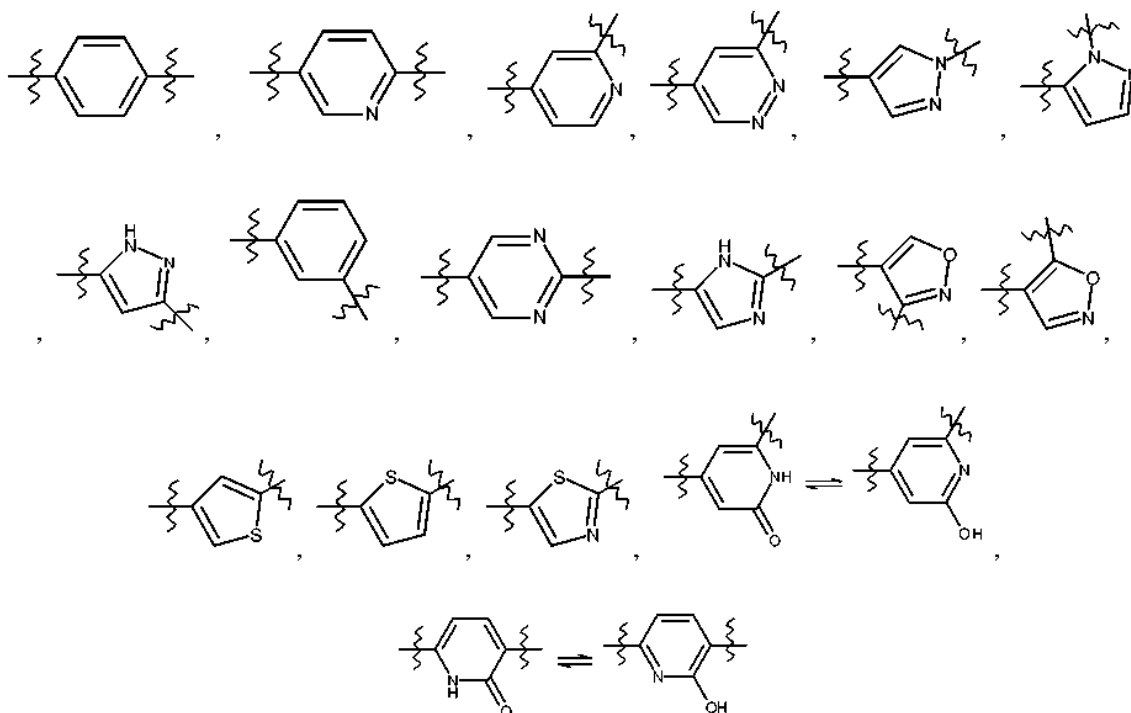


R² está representado por la siguiente fórmula:

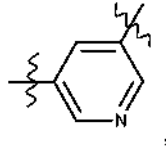


- 5 A es un grupo fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos. En una realización, A es un grupo fenilo. En otra realización es un anillo de heteroarilo; preferentemente es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, y más preferentemente un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene 2 heteroátomos, más preferentemente es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo o un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene 2 heteroátomos. En realizaciones en las que A es un anillo de heteroarilo, A es por ejemplo un anillo de piridina, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxazol, imidazol, tiazol, 1,2,3-triazol, pirimidina, pirrol, furano, o tiofeno. Más preferentemente, A puede ser una piridina (especialmente un grupo piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), pirazol (especialmente un grupo pirazol-3-ilo, por ejemplo 2-metil-2H-pirazol-3-ilo o 5-metil-2H-pirazol-3-ilo, o un grupo pirazol-4-ilo por ejemplo 1-metil-1H-pirazol-4-ilo), pirimidina (especialmente un grupo pirimid-5-ilo), tiofeno, piridazina (especialmente un grupo piridazin-4-ilo), imidazol (especialmente un grupo imidazol-4-ilo por ejemplo 2-metil-3H-imidazol-4-ilo), tiazol (especialmente un grupo tiazol-5-ilo) o isoxazol (especialmente un grupo isoxazol-4-ilo). Cuando A es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, el anillo contiene preferentemente 1 o 2 átomos de nitrógeno. Preferentemente A representa un anillo de piridina (especialmente un grupo piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), pirazol (especialmente un grupo pirazol-4-ilo), o pirimidina.
- 10
- 15
- 20 Por ejemplo, A puede ser fenilo, piridina o pirazol.

En ciertas realizaciones de la invención A se selecciona entre el grupo que consiste en:

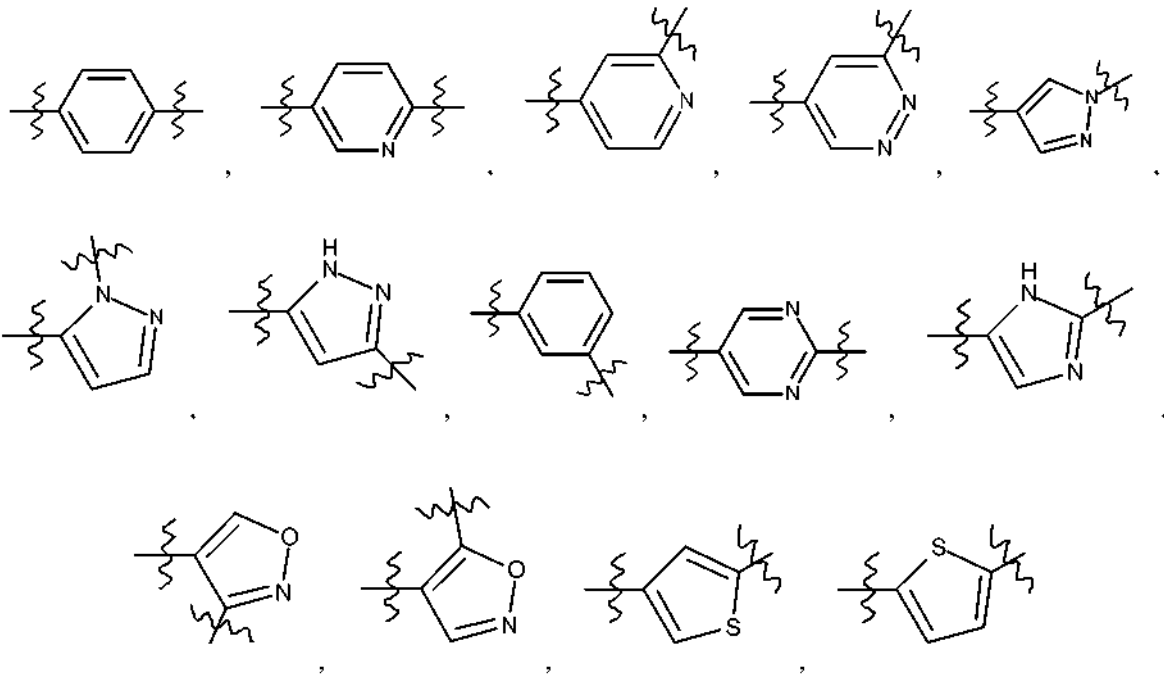


y

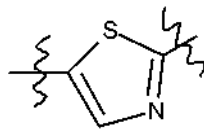


en las que el enlace que se prolonga a la izquierda está unido al grupo NH de la pirimidina en la Fórmula I, y el enlace que se prolonga a la derecha está unido a un grupo -Z-R⁵.

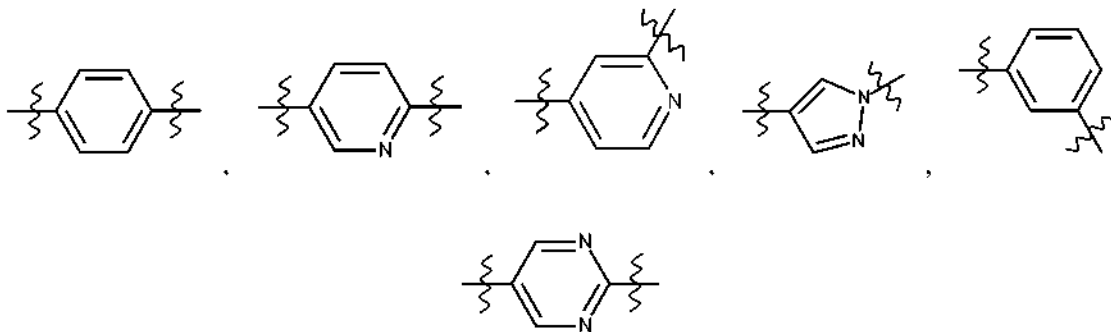
5 Preferentemente A se selecciona entre el grupo que consiste en:



y

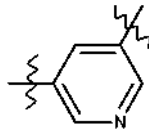


En realizaciones más preferentes, A se selecciona entre el grupo que consiste en:

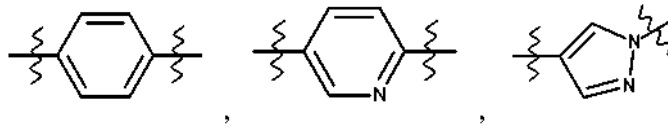


10

y

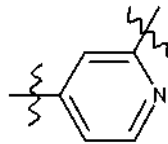


Por ejemplo, A se selecciona entre el grupo que consiste en:

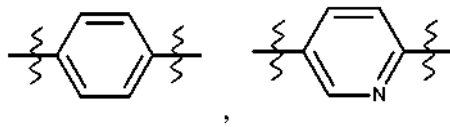


y

5



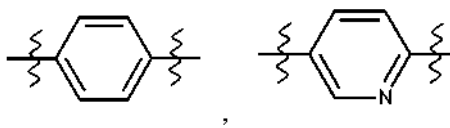
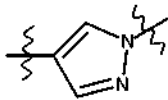
Por ejemplo, entre:



y

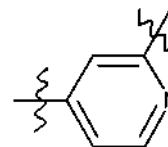
10

Por ejemplo, entre:

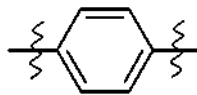


y

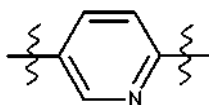
Por ejemplo, entre:



15



y



El grupo A puede ser sustituido con un número n de grupos Z-R⁵, n es 0, 1, 2 o 3. En realizaciones preferentes n es 1 o 2; por ejemplo n es 1.

5 Cada grupo Z puede ser un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CHR}^a)_{p-}$, $-(\text{CHR}^a)_{p-}\text{O}-(\text{CHR}^a)_r-$, $-(\text{CHR}^a)_{p-}\text{NR}^a-(\text{CHR}^a)_r-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a-$ y $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_{p-}$, en los que p es 0, 1 o 2 y r es 0, 1, 2 o 3; en realizaciones preferentes, cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CHR}^a)_{p-}$, $-\text{C}(=\text{O})-$ y $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_{p-}$, en los que p es 0 o 1 (por ejemplo un enlace, $-(\text{CH}_2)-$ y $-\text{C}(=\text{O})-$), u $\text{O}-(\text{CHR}^a)_r-$, en los que p es 0, 1 o 2. En ciertas realizaciones de la invención, Z es $-(\text{CHR}^a)_{p-}$ y p es 0, 1 o 2. En realizaciones en las que Z es $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_{p-}$, p es preferentemente 0, 1 o 2, o preferentemente 1 o 2, o más preferentemente p es 1, y preferentemente cada R^a es independientemente hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones de la invención, Z es $-\text{C}(=\text{O})-$. En realizaciones en las que Z es $-(\text{CHR}^a)_{p-}\text{O}-(\text{CHR}^a)_r-$, p es preferentemente 0 o 1 y r es 1, 2 o 3, más preferentemente Z es $-\text{O}-(\text{CHR}^a)_r-$ en la que r es preferentemente 1 o 2. En realizaciones en las que Z es $-(\text{CHR}^a)_{p-}\text{NR}^a-(\text{CHR}^a)_r$, p es preferentemente 0 o 1 y r es 0, 1, 2 o 3, más preferentemente cada R^a preferentemente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H o Me, y más preferentemente r es 1 o 2. Por ejemplo, cuando Z es $-(\text{CHR}^a)_{p-}\text{NR}^a-(\text{CHR}^a)_r$, p y r pueden ser ambos 0, y R^a se puede seleccionar entre H y Me. En realizaciones preferentes alternativas de la invención, Z es $-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_r-$ en la que cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H o Me; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})-$ en la que cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H o Me; o $-(\text{CHR}^a)_{p-}$ en la que p es 0 o p es 1 y R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en Me o H; o Z es $-\text{O}-(\text{CHR}^a)_r-$ o $-\text{NR}^a-(\text{CHR}^a)_r-$ en la que r es 2 y cada R^a es H.

20 Alternativamente, cada grupo Z puede ser un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_{p-}$, $-\text{C}(=\text{O})-$ y $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_{p-}$, en los que p es 0, 1 o 2; en realizaciones preferentes, cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_{p-}$, $-\text{C}(=\text{O})-$ y $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_{p-}$, en los que p es 0 o 1 (por ejemplo un enlace, $-(\text{CH}_2)-$ y $-\text{C}(=\text{O})-$). En ciertas realizaciones de la invención, Z es $-(\text{CH}_2)_{p-}$ y p es 0, 1 o 2. En realizaciones en las que Z es $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_{p-}$, p es preferentemente 1 o 2, o más preferentemente p es 1, y preferentemente cada R^a es independientemente hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones de la invención, Z es $-\text{C}(=\text{O})-$. En realizaciones preferentes alternativas de la invención, Z es $-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_r-$ en la que cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H o Me; o $-(\text{CH}_2)_{p-}$ en la que p es 0.

30 Excepto cuando se indique otra cosa, p es preferentemente 0, 1 o 2. Por ejemplo, p puede ser 1; o p puede ser 0; o p puede ser 2. Por ejemplo, p puede ser 1; o p puede ser 0. En realizaciones en las que hay más de un p en la fórmula general, cada p es independientemente 0, 1 o 2.

Cada R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de la lista expuesta anteriormente.

En ciertas realizaciones, cada R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, halógeno, OR^b o NR^aR^b;
- un anillo de heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, =O, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con halógeno, O-alquilo C₁₋₄, OH o NR^aR^b; y
- grupos alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, O-alquilo C₁₋₄ y NR^aR^b; y
- CN, SO₂R^c y NR^aSO₂R^c.

40 En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄, halógeno, fenilo y SO₂R^c; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a; y R^c representa $-\text{NR}^a\text{R}^b$ o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo NR^aR^b.

45 En ciertas realizaciones, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, halógeno, OR^b o NR^aR^b;
- un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con halógeno, O-alquilo C₁₋₄ u OH; y
- grupos alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, O-alquilo C₁₋₄, o NR^aR^b; y
- CN, SO₂R^c y NR^aSO₂R^c.

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄, halógeno, y fenilo; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a; y R^c representa -NR^aR^b o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo NR^aR^b.

5

En realizaciones preferentes, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, halógeno, OR^b o NR^aR^b;
- un anillo de heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, =O, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno, OMe u OH;
- grupos alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, OMe y NR^aR^b; y
- CN, SO₂R^c y NR^aSO₂R^c.

10

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄, halógeno y SO₂R^c; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a. Por ejemplo cada R^b puede representar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^c representa -NR^aR^b o un grupo metilo.

15

En realizaciones preferentes adicionales, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, halógeno, OR^b o NR^aR^b;
- un anillo de heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, =O, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno, OMe u OH;
- grupos alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, OMe y NR^aR^b; y
- CN, SO₂R^c y NR^aSO₂R^c.

20

25

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄, halógeno y SO₂R^c; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a. Por ejemplo cada R^b puede representar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^c representa -NR^aR^b o un grupo metilo.

30

En realizaciones preferentes, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, halógeno, OR^b o NR^aR^b;
- un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH;
- grupos alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, OMe o NR^aR^b; y
- CN, SO₂R^c y NR^aSO₂R^c.

35

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄ y halógeno; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a. Por ejemplo cada R^b puede representar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^c representa -NR^aR^b o un grupo metilo.

40

En otra realización preferente, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, OH, NR^aR^b o ciclopropilo;
- un anillo de heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de F, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH; y
- alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH.

50

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄ y SO₂R^c; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

55

En otra realización preferente, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, OH, NR^aR^b o ciclopropilo;
 - un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de grupos OH, O-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH; y
- 5 - alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH.

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH y O-alquilo C₁₋₄; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

10 En una realización más preferente, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, OH, o NR^aR^b;
 - un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterociclilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, o un anillo de heterociclilo de 4 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de F, =O, alquilo C₁₋₄, OMe, OH y grupos alquil C₁₋₄-OH; y
- 15 - alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH.

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄ y SO₂R^c; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

20

En una realización más preferente, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, OH, o NR^aR^b;
 - un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de grupos alquilo C₁₋₄, OMe y OH; y
- 25 - alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH.

25

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH y O-alquilo C₁₋₄; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

30

Una realización particularmente preferente de la invención, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H o NR^aR^b; y
 - un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos (por ejemplo un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno) o un anillo de heterociclilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo o un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo F, =O, alquilo C₁₋₄ u OH.
- 35

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

40

Una realización particularmente preferente de la invención, R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

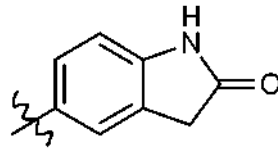
- H o NR^aR^b; y
 - un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo (por ejemplo un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno), opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ u OH.
- 45

En tal realización, preferentemente cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

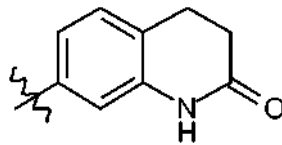
50

En realizaciones de la invención dos grupos Z-R⁵ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes pueden formar un anillo condensado de 5-7 miembros. Por ejemplo, dos grupos Z-R⁵ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes pueden formar un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y -NR^a.CO.(CH₂)_q- en la que un resto -CH₂- se puede reemplazar con -O- o -NR^a-; preferentemente A es, por ejemplo un grupo piridilo o, especialmente, un grupo fenilo,

que está sustituido en átomos de anillo adyacentes formando un anillo condensado. Por ejemplo, R^2 puede representar:



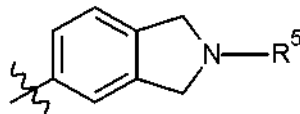
o



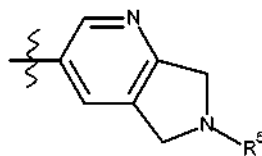
5

O, por ejemplo, dos grupos $Z-R^5$ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes pueden formar un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(CHR^a)_r-(CHR^b)_r-(CHR^c)_r-$, en la que el resto $-CHR^5-$ se puede reemplazar con $-O-$ o $-NR^5-$ y cada r es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; preferentemente A es, por ejemplo un grupo piridilo o, especialmente, un grupo fenilo, que está sustituido en átomos de anillo adyacentes formando un anillo condensado. Preferentemente cada r es independientemente 1, 2 o 3, o más preferentemente cada r es 1 o 2, por ejemplo cada $r = 1$, o un $r = 1$ y un $r = 2$. Preferentemente, el resto $-CHR^5-$ se puede reemplazar con $-NR^5-$, y más preferentemente el resto $-CHR^5-$ se reemplaza con $-NR^5-$. Por ejemplo, R^2 puede representar:

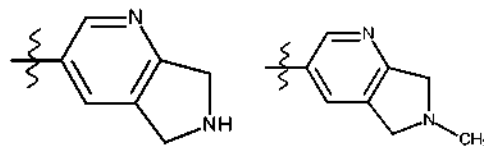
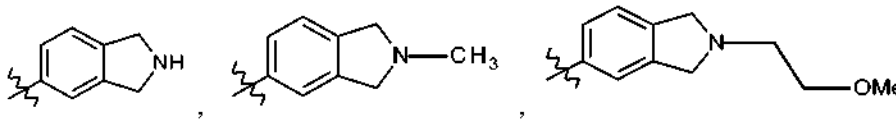
10



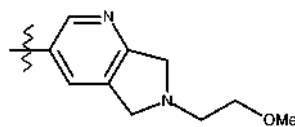
15 o



Por ejemplo,

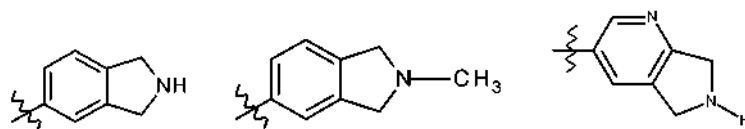


y

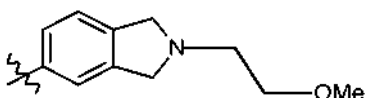


20

Preferentemente, por ejemplo,



o



- 5 Cuando R^5 es un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, en ciertas realizaciones el anillo de heterocicloalquilo contiene un heteroátomo y el anillo de heterocicloalquilo está sustituido con un grupo hidroxilo.

Cuando R^5 es un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, en ciertas realizaciones el anillo de heterocicloalquilo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y el anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo.

- 10 Cuando R^5 es un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, en ciertas realizaciones el anillo de heterocicloalquilo contiene un heteroátomo que es un átomo de oxígeno.

Cuando R^5 es un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, en ciertas realizaciones el anillo de heterocicloalquilo contiene dos heteroátomos, uno de cuáles es un átomo de nitrógeno. Preferentemente, el segundo heteroátomo es un átomo de oxígeno.

- 15 Cuando R^5 es un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, en ciertas realizaciones el anillo de heterocicloalquilo contiene dos heteroátomos y uno de dichos heteroátomos es oxígeno (por ejemplo R^5 es morfolina). En tales realizaciones el anillo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En otra realización cuando R^5 es un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, el anillo de heterocicloalquilo contiene dos heteroátomos ambos de los cuales son nitrógeno y está opcionalmente sustituido con un grupo oxo.

- 20 Cuando R^5 es un anillo de heterociclilo de 5 miembros, en ciertas realizaciones el anillo de heterociclilo contiene dos heteroátomos y ambos de dichos heteroátomos son nitrógeno. En tales realizaciones el heterociclilo puede ser aromático o alifático, y puede estar opcionalmente sustituido con uno metilo grupo.

- 25 Cuando R^5 es un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros, en ciertas realizaciones el anillo de heterocicloalquilo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y el anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo flúor, hidroxilo o metilo o OMe.

- 30 Cuando R^5 es un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros, en ciertas realizaciones el anillo de heterocicloalquilo contiene dos heteroátomos, uno de los cuales es un átomo de nitrógeno y el otro de los cuales es un átomo de oxígeno, y el anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de grupos flúor, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, =O o alquil $C_{1-4}OH$. Por ejemplo, grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_{1-4} o OMe u =O o alquil $C_{1-4}OH$, por ejemplo dos grupos seleccionados independientemente de grupos =O o alquil $C_{1-4}OH$.

Cuando R^5 es un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros, en ciertas realizaciones el anillo de heterocicloalquilo contiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno y el anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH, Me u OMe, por ejemplo dos grupos Me o un grupo OMe o un Me y un OH.

- 35 Cuando R^5 es un grupo NR^aR^b , en ciertas realizaciones R^a es H y R^b es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo OH. Cuando R^5 es un grupo NR^aR^b , en ciertas realizaciones R^a es H o metilo, y R^b es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo OH o un grupo OMe o un grupo SO_2Me , preferentemente opcionalmente sustituido con un grupo OH o un grupo OMe.

- 40 Cuando R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} , en ciertas realizaciones el grupo alquilo C_{1-4} es metilo o es un grupo alquilo C_{2-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH. Cuando R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} , en ciertas realizaciones el grupo alquilo C_{1-4} es metilo o es un grupo alquilo C_{2-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH o un grupo NH_2 .

Los grupos R^a y R^b pueden tener uno de los significados preferentes que se dan a continuación.

Si el compuesto de la invención contiene más de un resto representado por R^a, estos pueden ser iguales o diferentes. Cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄. Excepto si se indica otra cosa, preferentemente R^a es un grupo metilo o, especialmente, un átomo de hidrógeno.

5 Si el compuesto de la invención contiene más de un resto representado por R^b, estos pueden ser iguales o diferentes. En una realización, cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄, halógeno, SO₂R^c y fenilo; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a. En una realización alternativa, cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄, halógeno, y fenilo; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

10 En realizaciones preferentes, cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH y O-alquilo C₁₋₄ y SO₂R_c, por ejemplo SO₂Me; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a. En otra realización preferente, cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH y O-alquilo C₁₋₄; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a. En las realizaciones más preferentes de la invención, R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH o un grupo OMe o un SO₂Me; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a. En una realización preferente, R^b es un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un SO₂Me. En otra de las realizaciones más preferentes de la invención, R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

R^b puede ser, por ejemplo un grupo metilo o, especialmente, un átomo de hidrógeno.

25 R^c representa un átomo de hidrógeno; un grupo -NR^aR^b; un grupo cicloalquilo C₃₋₈, en el que un resto CH₂ se puede reemplazar opcionalmente con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a; o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo NR^aR^b. En realizaciones preferentes R^c es un grupo -NR^aR^b; un grupo cicloalquilo C₃₋₈, en el que un resto CH₂ se puede reemplazar opcionalmente con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a; o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo NR^aR^b. Excepto cuando se indique otra cosa, más preferentemente R^c es un grupo NR^aR^b. Por ejemplo, R^c puede ser un grupo NR^aR^b en el que cada de R^a y R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

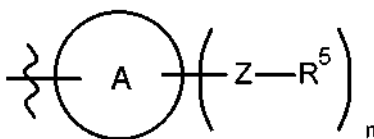
30 R^d puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄. Preferentemente, R^d puede ser un grupo heteroarilo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Por ejemplo R^d puede ser un grupo pirazol o un grupo piridina. Más preferentemente R^d puede ser un grupo pirazol, por ejemplo un grupo pirazol unido en su posición 4. Por ejemplo R^d se puede seleccionar entre pirazol y 1-metil-pirazol. Cuando R^d es un pirazol está unido preferentemente en su posición 4. Cuando R^d es una piridina está unida preferentemente en su posición 3 o 4. El grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, por ejemplo grupos metilo o etilo. Por ejemplo, puede estar sustituido con uno metilo grupo (por ejemplo 1-metilpirazol).

40 q es 1, 2 o 3. q es preferentemente 1 o 2. Por ejemplo, q puede ser 1; o q puede ser 2.

Preferentemente R³ representa un grupo alquilo C₁₋₂ (por ejemplo metilo), un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, por ejemplo flúor o cloro; más preferentemente, R³ representa un grupo metilo, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, por ejemplo un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. En realizaciones preferentes R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, lo más preferentemente hidrógeno.

45 Preferentemente R⁴ representa un grupo metilo, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, por ejemplo flúor; más preferentemente, R⁴ representa un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, y R³ representa un grupo metilo, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, por ejemplo un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. En realizaciones preferentes R⁴ es un átomo de hidrógeno.

En una realización específica de la invención, R² representa



50

en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos; n es 1 o 2;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CHR}^a)_p$, $-(\text{CHR}^a)_p\text{-O-}(\text{CHR}^a)_r$, $-(\text{CHR}^a)_p\text{-NR}^a\text{-}(\text{CHR}^a)_r$, $-\text{C(=O)-}$ y $-\text{NR}^a\text{C(=O)(CHR}^a)_p$, en los que p es 0, 1 o 2 y r es 1, 2 o 3;

y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

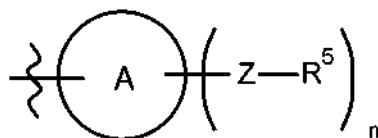
- H, halógeno, OR^b , o NR^aR^b ;
- un anillo de heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, =O, NR^aR^b , O-alquilo C_{1-4} y grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con halógeno, O-alquilo C_{1-4} u OH; y
- grupos alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, O-alquilo C_{1-4} y NR^aR^b ; y
- CN, SO_2R^c y $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^c$; o

n = 2 y dos grupos Z-R^5 en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(\text{CHR}^a)_r\text{-}(\text{CHR}^5)\text{-}(\text{CHR}^a)_r$, en la que el resto $-\text{CHR}^5$ se puede reemplazar con $-\text{NR}^5$ y cada r es independientemente 1 o 2; y

cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y

cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C_{1-4} , halógeno, SO_2R^c ; y fenilo; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a ; y cada R^c representa $-\text{NR}^a\text{R}^b$ o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo NR^aR^b .

En otra realización específica de la invención, R^2 representa



en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos; n es 1 o 2;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_p$, $-\text{C(=O)-}$ y $-\text{NR}^a\text{C(=O)(CHR}^a)_p$, en los que p es 0, 1 o 2;

y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, halógeno, OR^b , o NR^aR^b ;
- un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, NR^aR^b , O-alquilo C_{1-4} y grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con halógeno, O-alquilo C_{1-4} u OH; y
- grupos alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, O-alquilo C_{1-4} o NR^aR^b ; y
- CN, SO_2R^c y $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^c$;

cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y

cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C_{1-4} , halógeno, y fenilo; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a ; y

cada R^c representa $-\text{NR}^a\text{R}^b$ o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo NR^aR^b .

En una realización preferente de la invención, A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos; n es 1 o 2;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CHR}^a)_p$, $-(\text{CHR}^a)_p\text{-O-}(\text{CHR}^a)_r$, $-(\text{CHR}^a)_p\text{-NR}^a\text{-}(\text{CHR}^a)_r$, $-\text{C(=O)-}$ y $-\text{NR}^a\text{C(=O)(CHR}^a)_p$, en los que p es 0, 1 o 2 y r es 1, 2 o 3;

y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, halógeno, OR^b o NR^aR^b ;
- un anillo de heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, =O, NR^aR^b , O-alquilo C_{1-4} y grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con halógeno, OMe u OH;
- grupos alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OMe, OH y NR^aR^b ; y
- CN, SO_2R^c y $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^c$; o

$n = 2$ y dos grupos $Z-R^5$ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(CHR^a)_r-(CHR^5)_r-(CHR^a)_r$, en la que el resto $-CHR^5$ se puede reemplazar con $-NR^5$ y cada r es independientemente 1 o 2; y

- 5 cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y
 cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C_{1-4} , halógeno y SO_2R^c ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a ; y
 cada R^c representa $-NR^aR^b$ o un grupo metilo.

En una realización preferente de la invención,

- 10 A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;
 n es 1 o 2;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_p$, $-C(=O)-$ y $-NR^aC(=O)(CHR^a)_p$, en los que p es 0, 1 o 2; y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- 15 - H, halógeno, OR^b o NR^aR^b ;
 - un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, NR^aR^b , O-alquilo C_{1-4} y grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH;
 - grupos alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OMe, OH y NR^aR^b ; y
 20 - CN, SO_2R^c y $NR^aSO_2R^c$;

cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y

cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C_{1-4} y halógeno; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a ; y

- 25 cada R^c representa $-NR^aR^b$ o un grupo metilo.

En una realización preferente adicional de la invención,

A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;
 n es 1;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_p$, $-O-(CHR^a)_r$, $-NR^a-(CHR^a)_r$, $-C(=O)-$ y

- 30 - $NR^aC(=O)(CHR^a)_p$, en los que p es 0, 1 o 2;
 y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:
 - H, OH, NR^aR^b o ciclopropilo; y
 - un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, o un anillo de heterociclilo de 4 miembros que contiene 1 heteroátomo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de OH, F, =O, O-alquilo C_{1-4} y grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH; y
 35 - alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH; o

$n = 2$ y dos grupos $Z-R^5$ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(CHR^a)_r-(NR^5)_r-(CHR^a)_r$, y cada r es independientemente 1 o 2; y

- 40 cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y
 cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH y O-alquilo C_{1-4} ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a .

En una realización preferente adicional de la invención,

A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;
 n es 1;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_p$, $-C(=O)-$ y $-NR^aC(=O)(CHR^a)_p$, en los que p es 0, 1 o 2;

- 50 y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, OH, NR^aR^b o ciclopropilo; y
 - un anillo de heterociclilo de 5 o 6 que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de OH, O-alquilo C_{1-4} y grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH; y
 - alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH;

- 55 cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y
 cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH y O-alquilo C_{1-4} ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a .

En una realización preferente adicional de la invención,

A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;

n es 1;

5 cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_p-$, $-O-(CHR^a)_r-$, $-NR^a-(CHR^a)_r-$, $-C(=O)-$ y $-NR^aC(=O)(CHR^a)_p-$, en los que p es 0, 1 o 2; y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, OH, o NR^aR^b ; y
- un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterociclilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, o un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros que contiene 1 heteroátomo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de grupos F, =O, alquilo C_{1-4} , OMe, OH y alquil $C_{1-4}OH$; y
- 10 - alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos OH; o

n = 2 y dos $Z-R^5$ grupos en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(CHR^a)_r-(NR^5)-(CHR^a)_r$, y cada r es independientemente 1 o 2; y

15 cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C_{1-4} y SO_2Me ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a ;

20 En una realización preferente adicional de la invención,

A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;

n es 1;

25 cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_p-$, $-O-(CHR^a)_r-$, $-NR^a-(CHR^a)_r-$, $-C(=O)-$ y $-NR^aC(=O)(CHR^a)_p-$, en los que p es 0, 1 o 2; y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, OH, o NR^aR^b ; y
- un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterociclilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de grupos F, =O, alquilo C_{1-4} , OMe, y OH; y
- 30 - alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos OH; o

n = 2 y dos grupos $Z-R^5$ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(CHR^a)_r-(NR^5)-(CHR^a)_r$, y cada r es independientemente 1 o 2; y

35 cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C_{1-4} y SO_2Me ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a ;

En una realización preferente adicional de la invención,

40 A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;

n es 1;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_p-$, $-C(=O)-$ y $-NR^aC(=O)(CHR^a)_p-$, en los que p es 0, 1 o 2;

y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, OH, o NR^aR^b ; y
- 45 - un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterociclilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de grupos alquilo C_{1-4} , OMe y OH; y
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH;

cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y

50 cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH y O-alquilo C_{1-4} ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a .

Por ejemplo,

A es un fenilo, piridina o pirazol;

55 n es 1;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_p-$, $-O-(CHR^a)_r-$, $-N-(CH_2)_p-$, $-C(=O)-$, y $-NR^aC(=O)(CHR^a)_p-$, en los que p es 0 o 1 y r es 2;

y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H o NR^aR^b; y
- un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterociclilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo (por ejemplo un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno) o un anillo de heterociclilo de 4 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo F, =O, alquilo C₁₋₄ u OH; o

n = 2 y dos grupos Z-R⁵ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y -(CHR^a)_r-(NR⁵)_r-(CHR^a)_r, y cada r es independientemente 1 o 2; y

cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y

cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH, OMe o SO₂Me; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

Por ejemplo,

A es un fenilo, piridina o pirazol;

n es 1;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de -(CH₂)_p- y -C(=O)-, y NR^aC(=O)(CHR^a)_p-, en los que p es 0 o 1; y

cada R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H o NR^aR^b; y
- un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo (por ejemplo un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno), opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ u OH;

cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄; y

cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a.

En realizaciones preferentes alternativas de la invención:

A es piridilo, fenilo o pirazol;

Z es -C(=O)-, -NR^aC(=O)(CHR^a)_p- en la que R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H o Me y p es 0 o 1, o un enlace;

y cada R⁵ se selecciona independientemente entre:

- un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, en el que si está presente 1 heteroátomo entonces el anillo de heterocicloalquilo está sustituido con un grupo hidroxilo, y en el que si el anillo de heterocicloalquilo es un anillo de 6 o 7 miembros que contiene 2 heteroátomos, uno de dichos heteroátomos es oxígeno (por ejemplo R⁵ es morfolina);
- NR^aR^b en la que R^a es H y R^b es H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo OH; y
- un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OH (por ejemplo metilo).

En una realización preferente adicional:

A es piridilo;

Z es -NR^aC(=O)(CHR^a)_p- en la que R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H o Me y p es 0 o 1; y

R⁵ se selecciona entre:

- un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en la que si está presente 1 heteroátomo entonces el anillo de heterocicloalquilo está sustituido con un grupo hidroxilo, o en la que si el anillo de heterocicloalquilo es un anillo de 6 o 7 miembros que contiene 2 heteroátomos, uno de dichos heteroátomos es oxígeno (por ejemplo R⁵ es morfolina), y
- un grupo alquilo C₁₋₄ (por ejemplo metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OH.

En tal realización, R⁵ se selecciona preferentemente entre morfolina y metilo. Además, en tal realización, R¹ es preferentemente pirrolidina, opcionalmente sustituida un grupo F u OH.

En una realización preferente adicional:

A es fenilo o piridilo;

Z es -C(=O)-; y

R⁵ es NR^aR^b, en la que R^a es H y R^b es H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo OH. En tal realización, R¹ es preferentemente pirrolidina, opcionalmente sustituida con un grupo F u OH.

En una realización preferente adicional:

A es pirazol;
Z es un enlace; y
R⁵ se selecciona entre:

- 5
- metilo, y
 - alquilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH.

En tal realización, R¹ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en pirrolidina y 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, opcionalmente sustituidos con hidroxilo.

En una realización preferente adicional:

- 10
- A es fenilo o piridilo;
Z es un enlace; y
R⁵ es un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 o 7 miembros que contiene 1 átomo de oxígeno.

En tal realización, R¹ es preferentemente un grupo heterociclilo alifático que tiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH, y más preferentemente pirrolidina opcionalmente sustituida con un grupo OH. En una realización, R⁵ es preferentemente morfolina.

En una realización preferente adicional:

- 20
- A es piridilo;
Z es un enlace; y
R⁵ es NR^aR^b, en la que R^a es H y R^b es H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo OH u OMe o SO₂R^c, por ejemplo un OH u OMe.

En una realización preferente adicional:

- 25
- A es fenilo o piridilo;
n es 2,
y dos grupos Z-R⁵ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y -(CHR^a)_r-(NR⁵)_r-(CHR^a)_r, y cada r es independientemente 1 o 2;

En tal realización, R¹ es preferentemente un grupo heterociclilo alifático que tiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos F u OH, y más preferentemente pirrolidina opcionalmente sustituida con un grupo F u OH. En una realización, R⁵ es preferentemente morfolina.

30

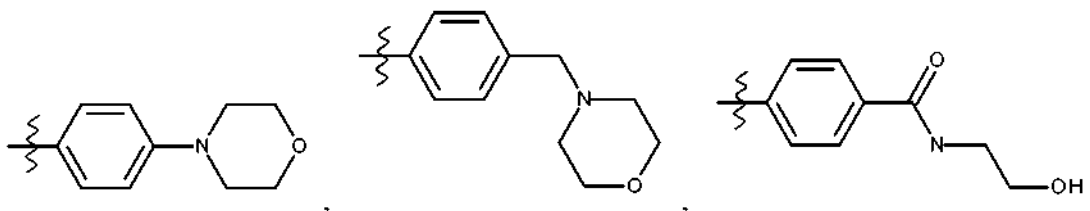
En una realización preferente adicional:

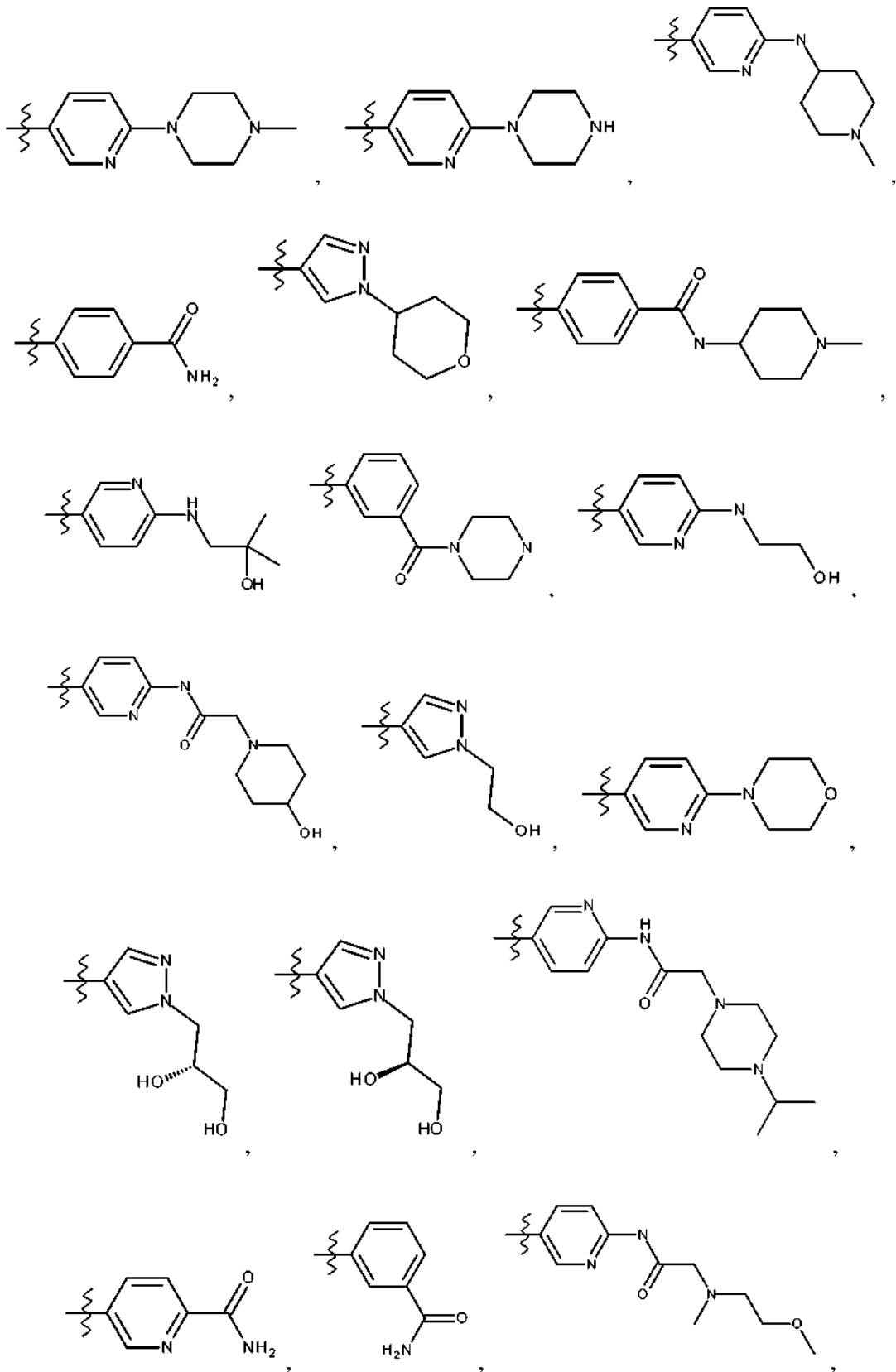
A es piridilo;
Z es un -(CH₂)- o -(CHMe)- ; y
R⁵ es un anillo de heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo heteroátomo, opcionalmente sustituido con un F, =O u OMe.

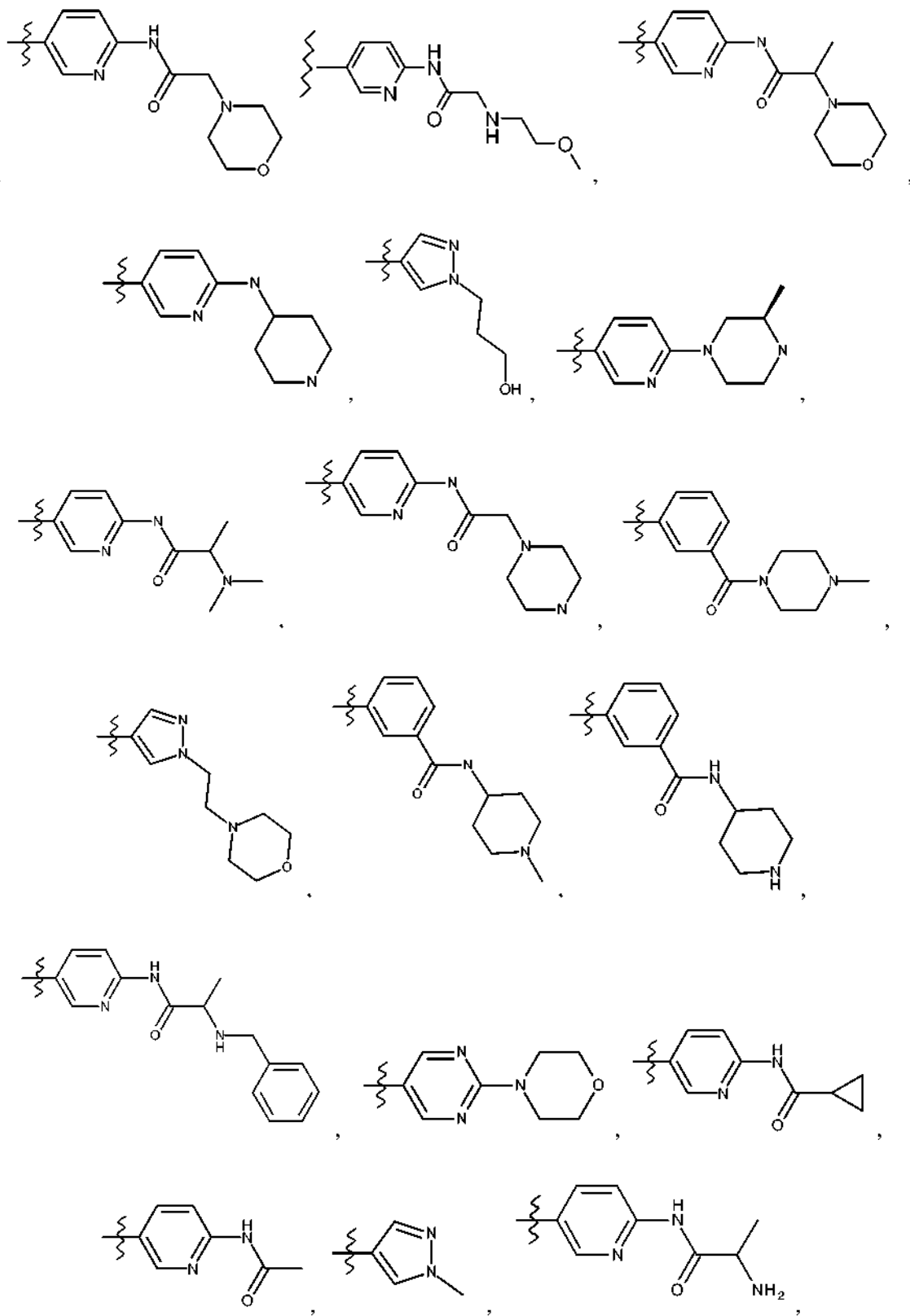
35

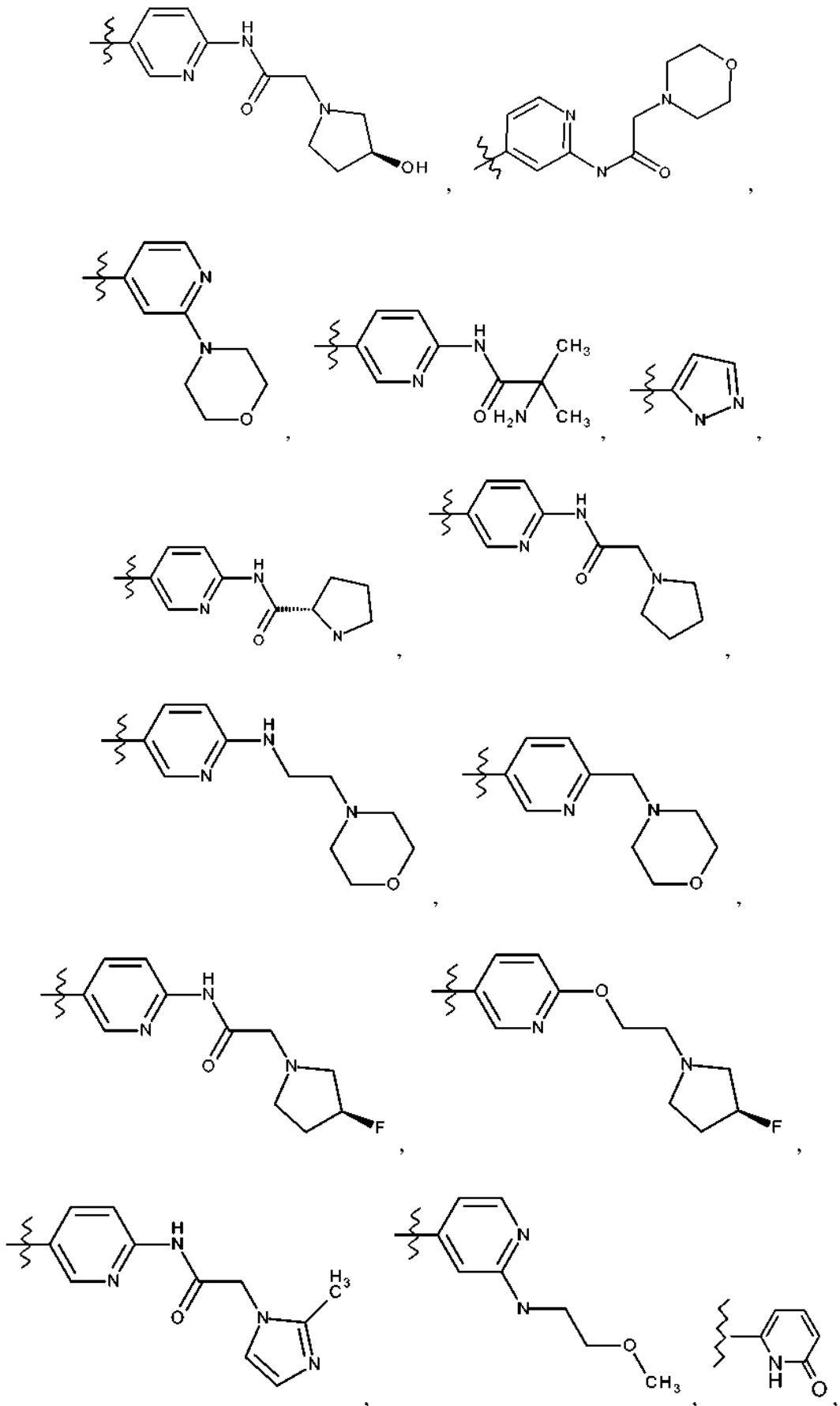
En tal realización, R¹ es preferentemente un grupo heterociclilo alifático que tiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos F u OH, y más preferentemente pirrolidina opcionalmente sustituida con un grupo F u OH. En una realización, R⁵ es preferentemente morfolina.

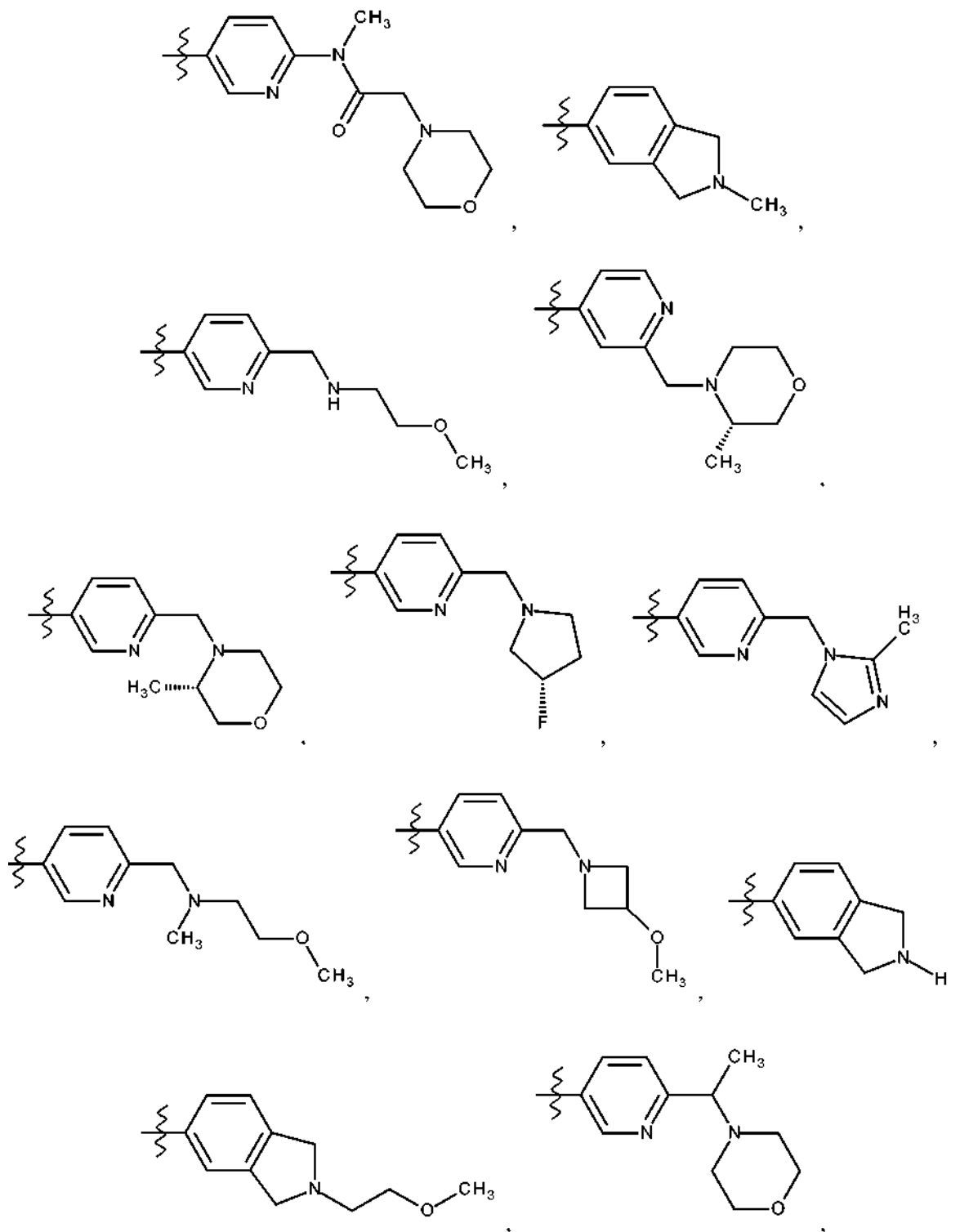
En ciertos compuestos de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

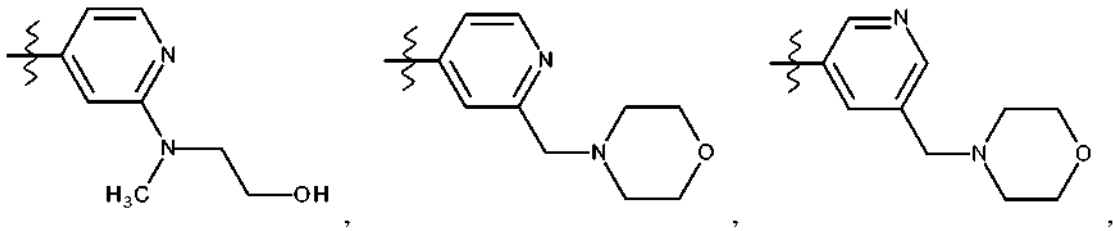
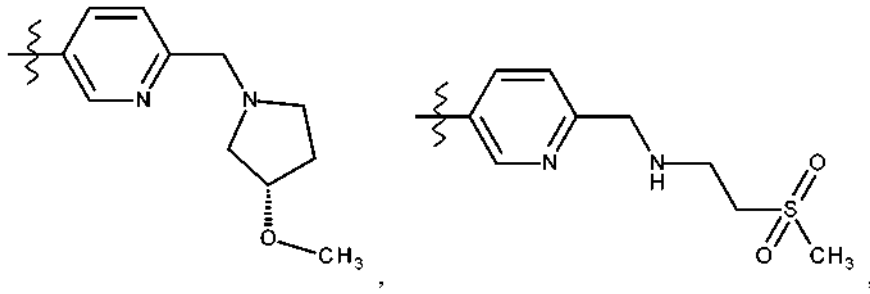




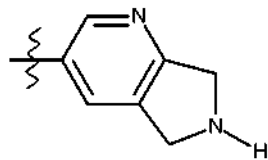
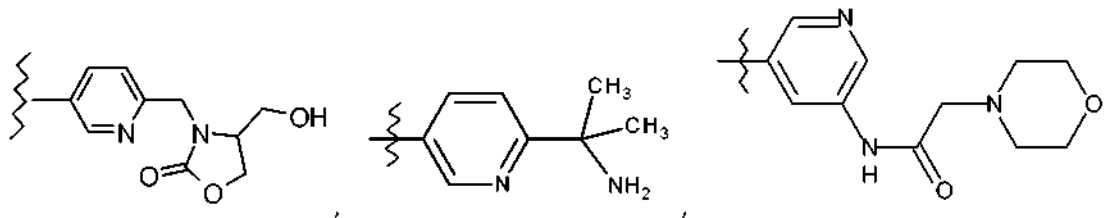
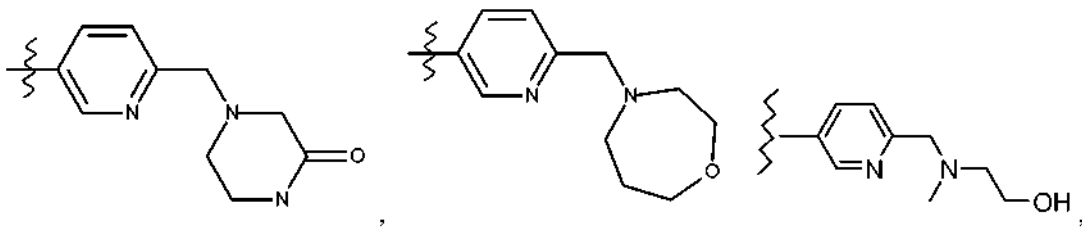




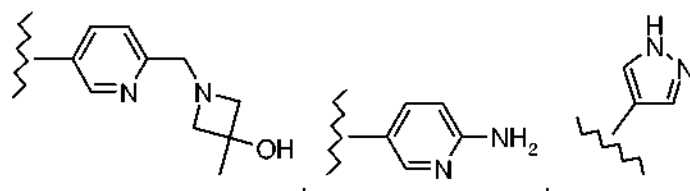




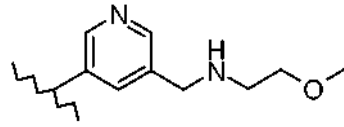
y



y

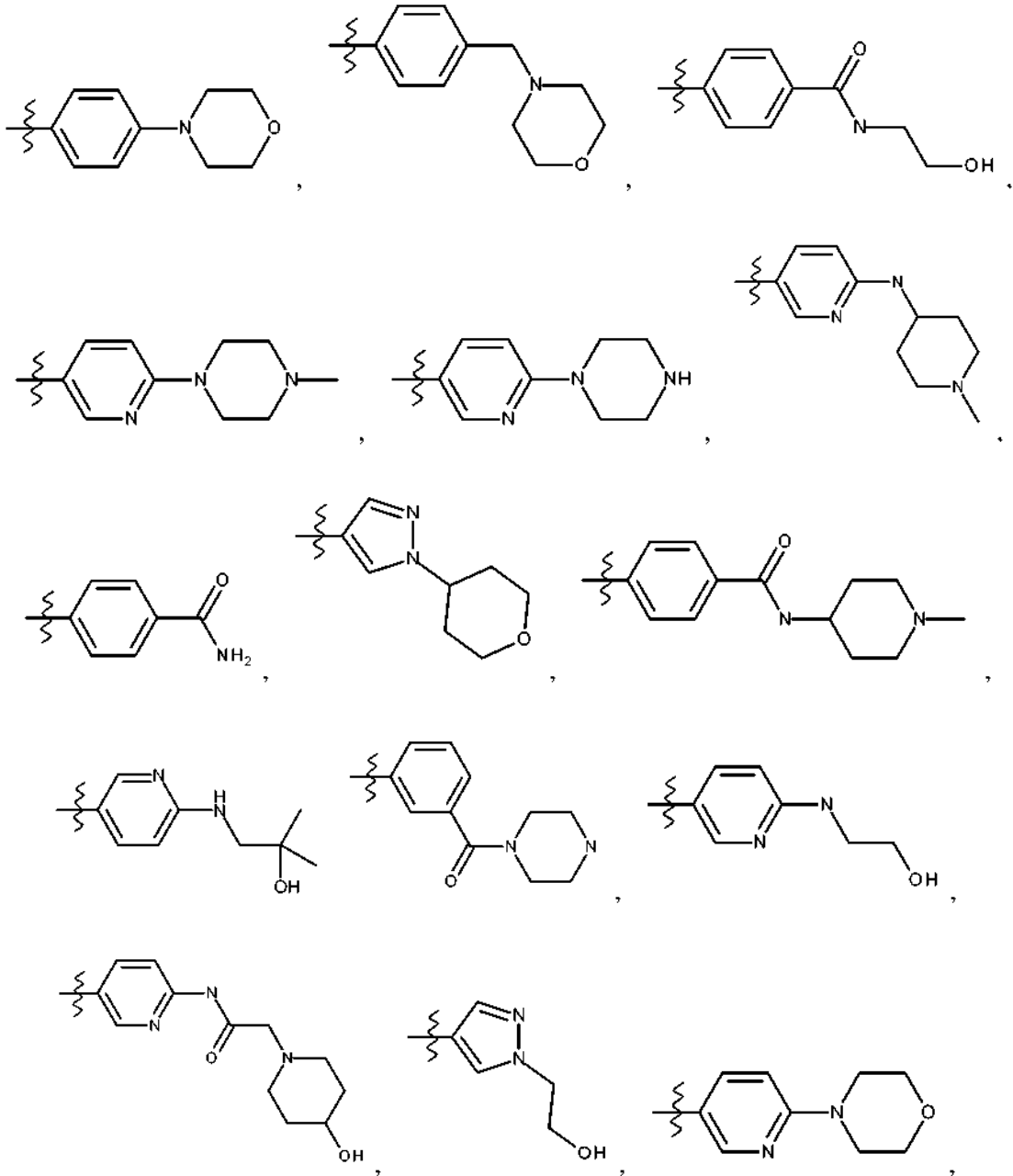


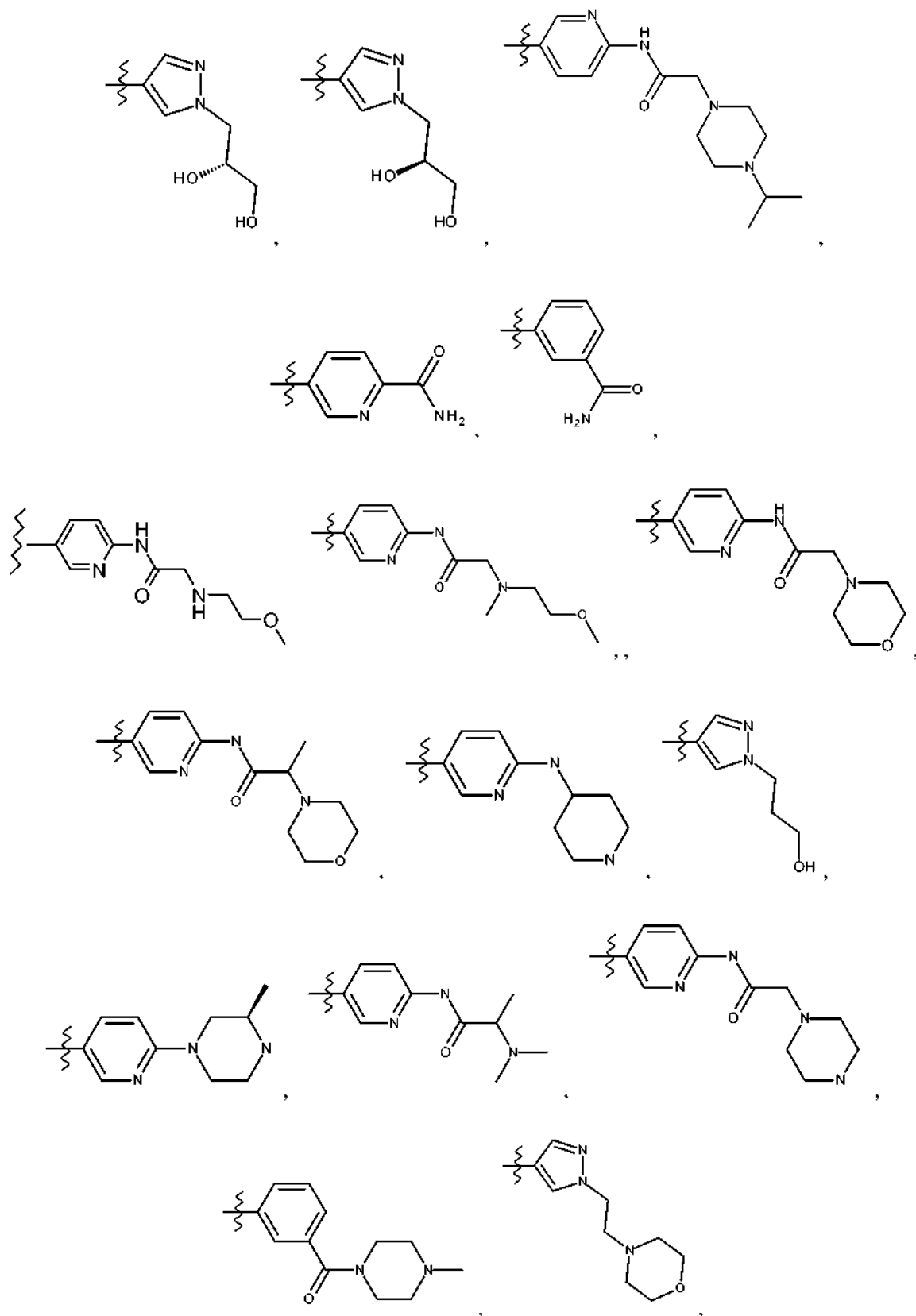
y

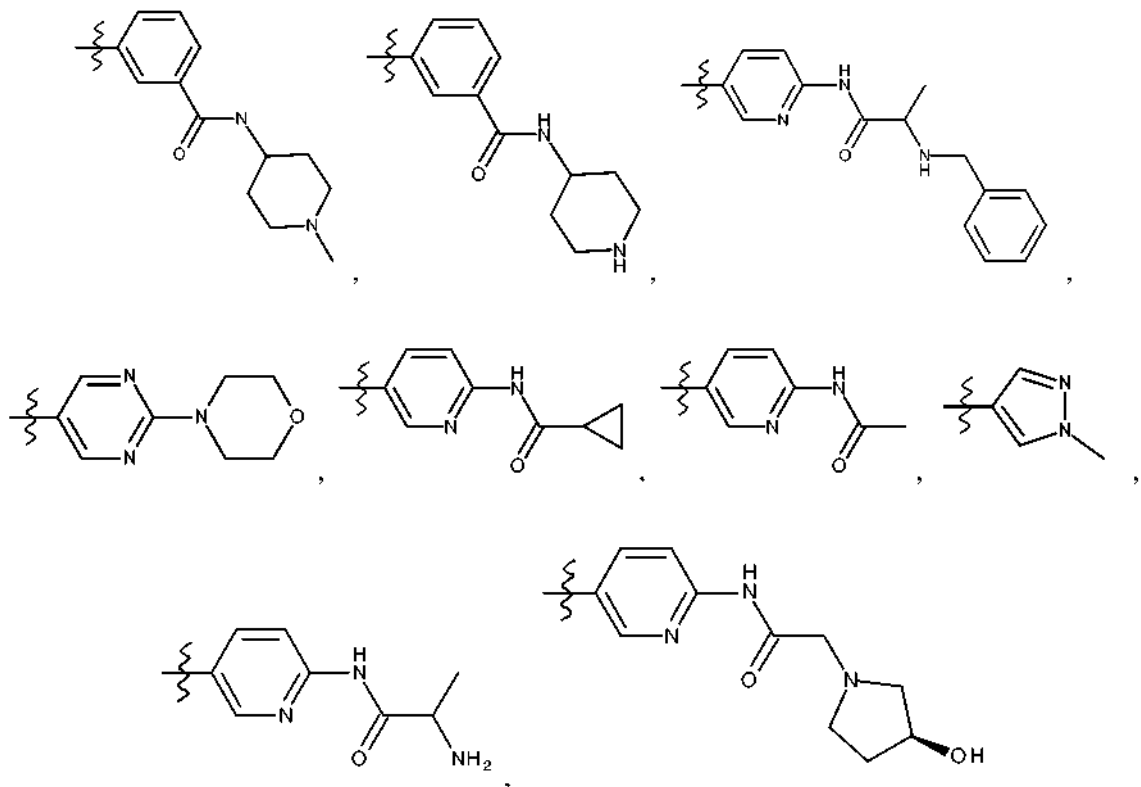


en las que el enlace que se prolonga hacia la izquierda está unido al grupo NH de la pirimidina en la Fórmula I.

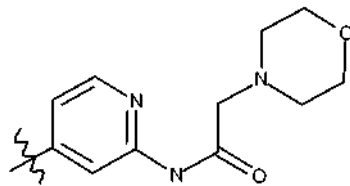
En ciertos compuestos de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en:





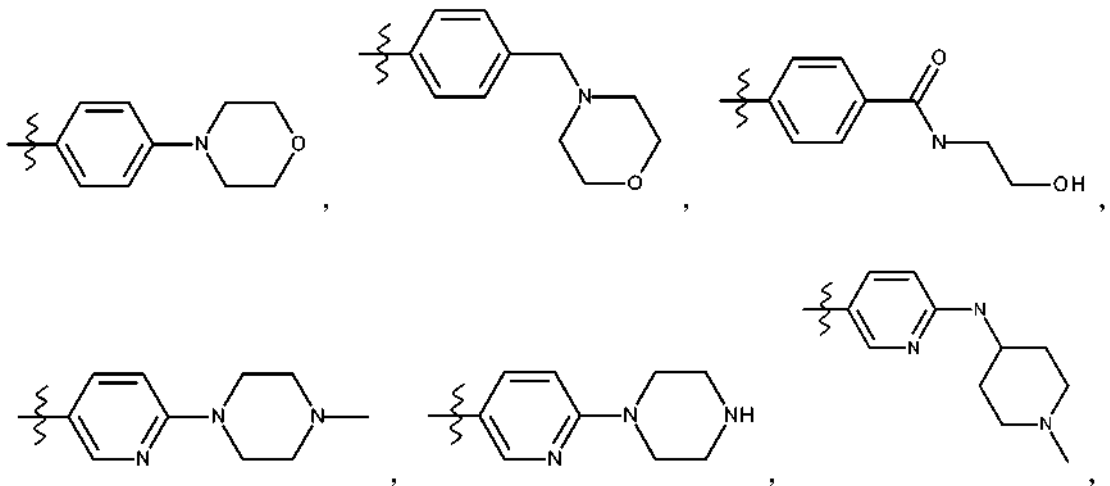


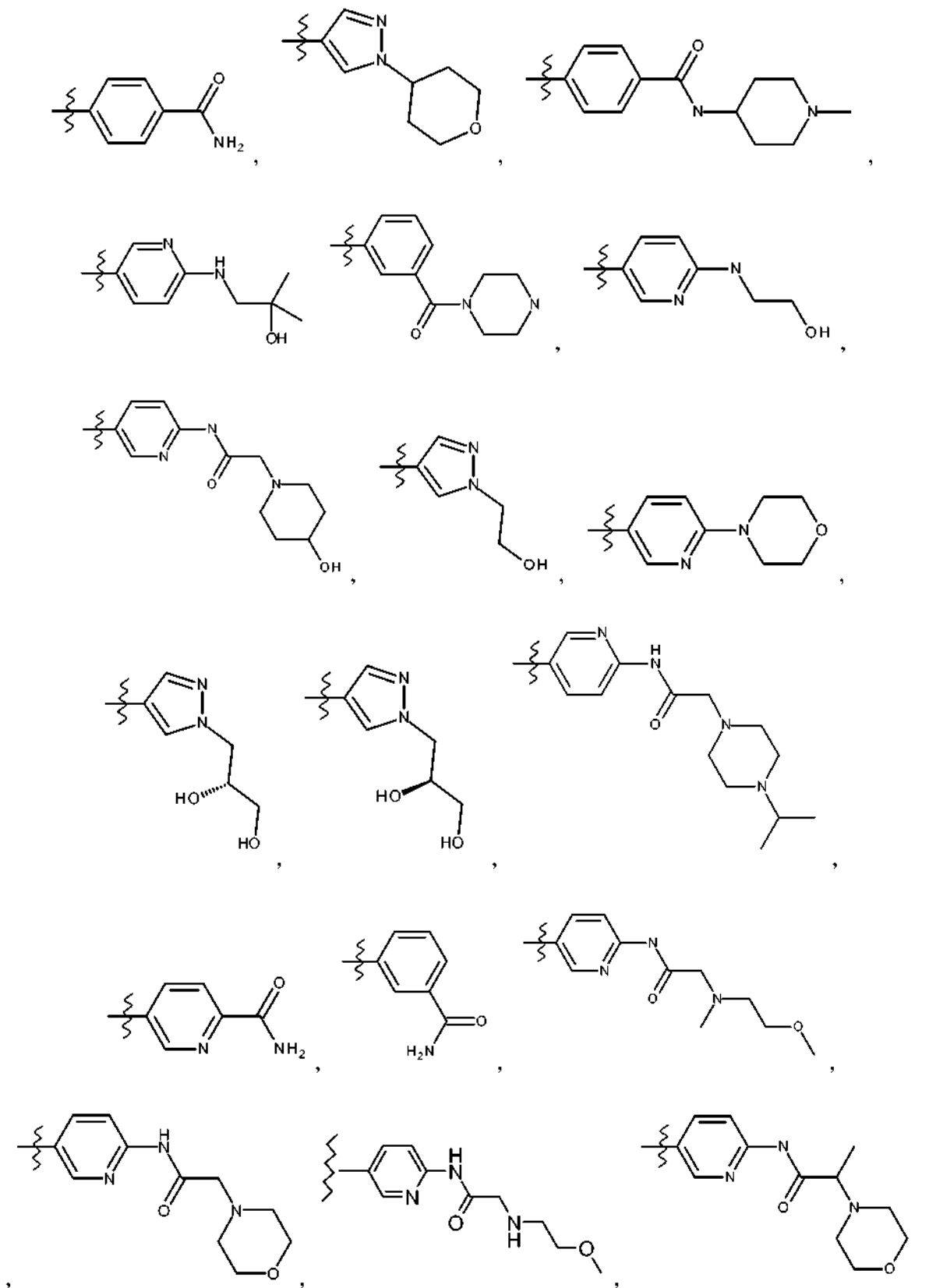
y

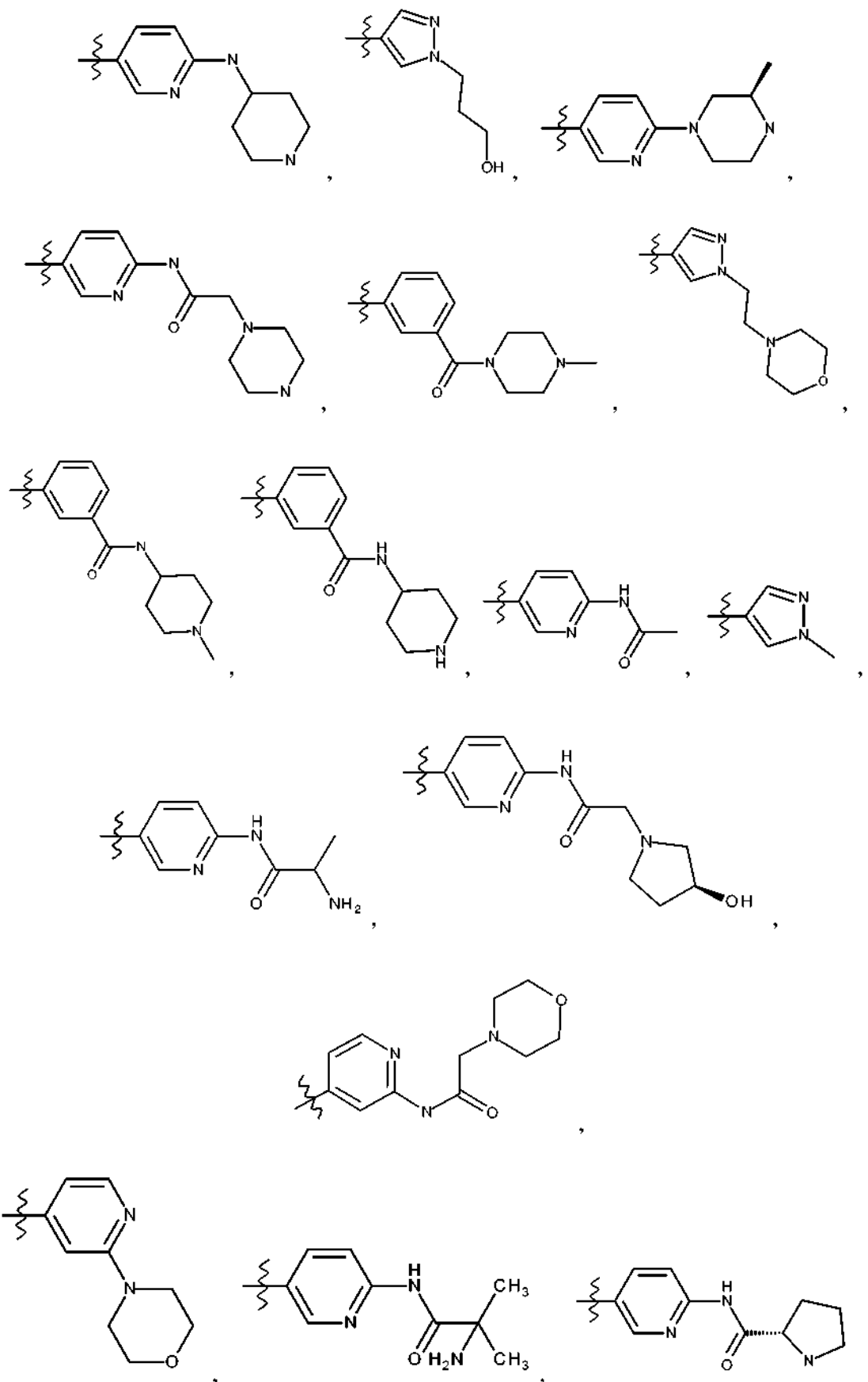


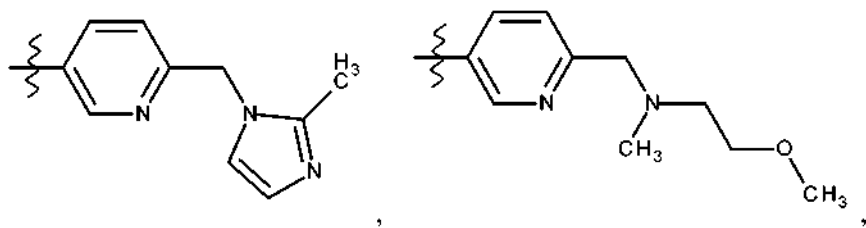
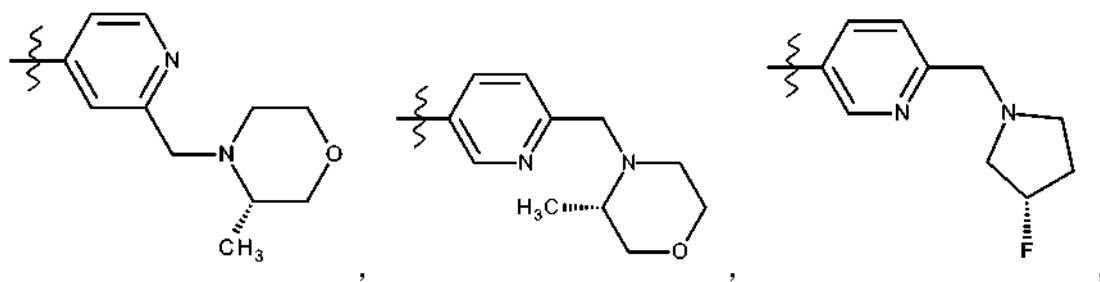
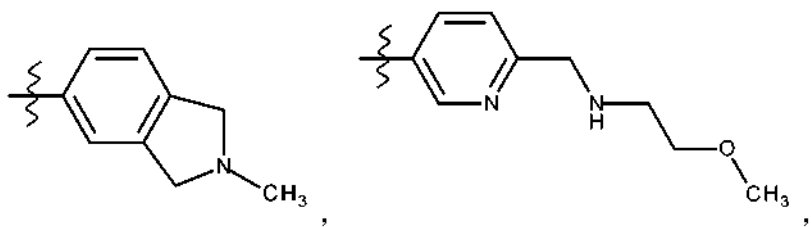
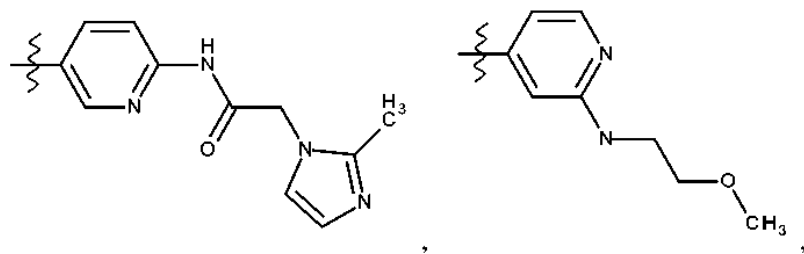
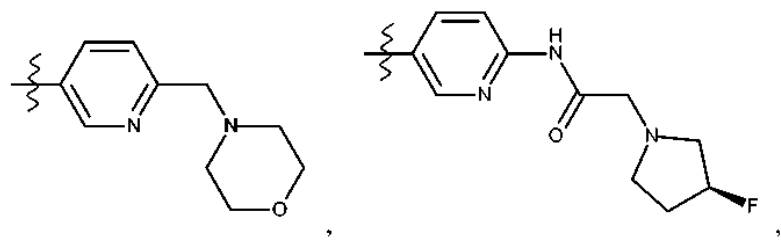
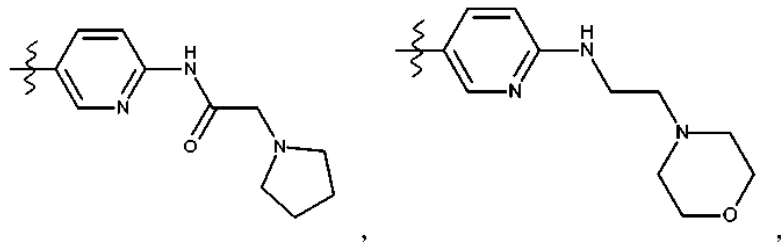
en las que el enlace que se prolonga hacia la izquierda está unido al grupo NH de la pirimidina en la Fórmula I.

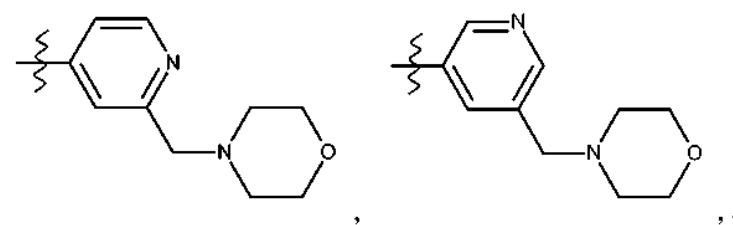
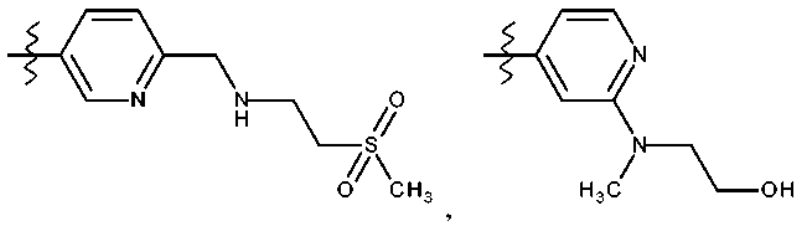
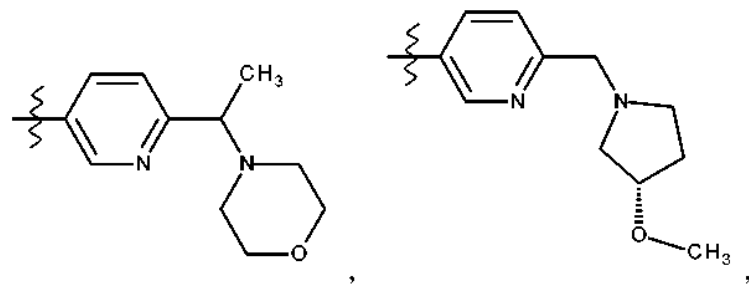
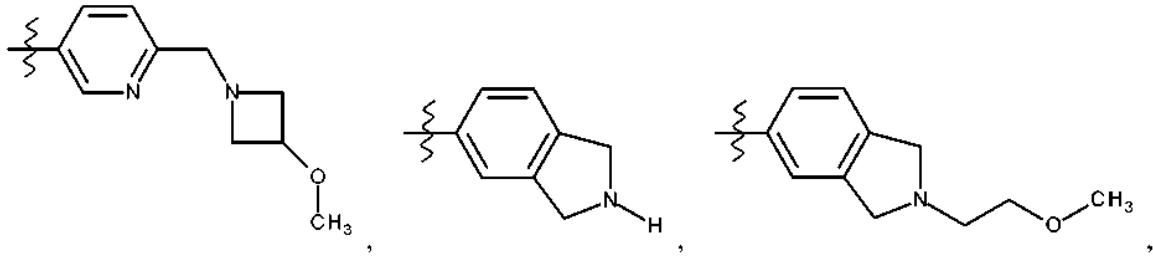
- 5 En una realización preferente de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en:



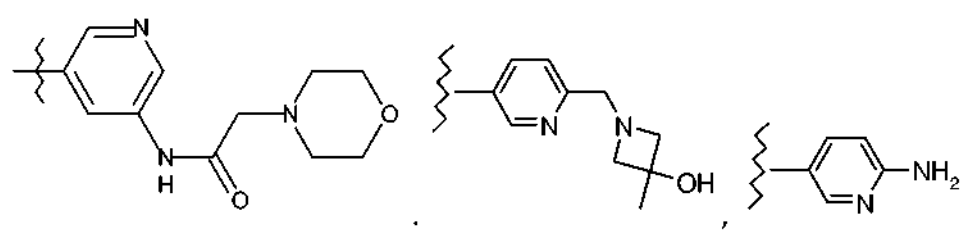
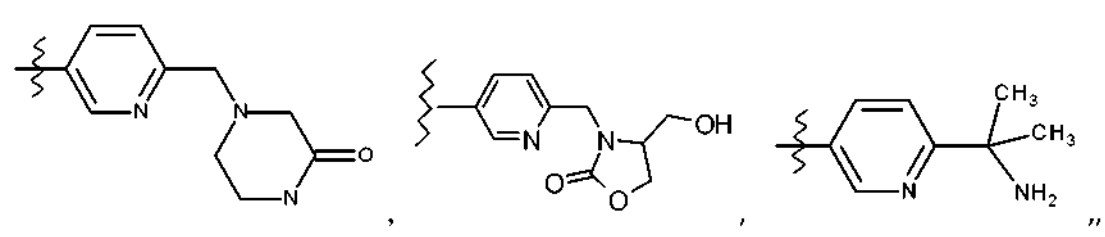




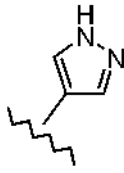




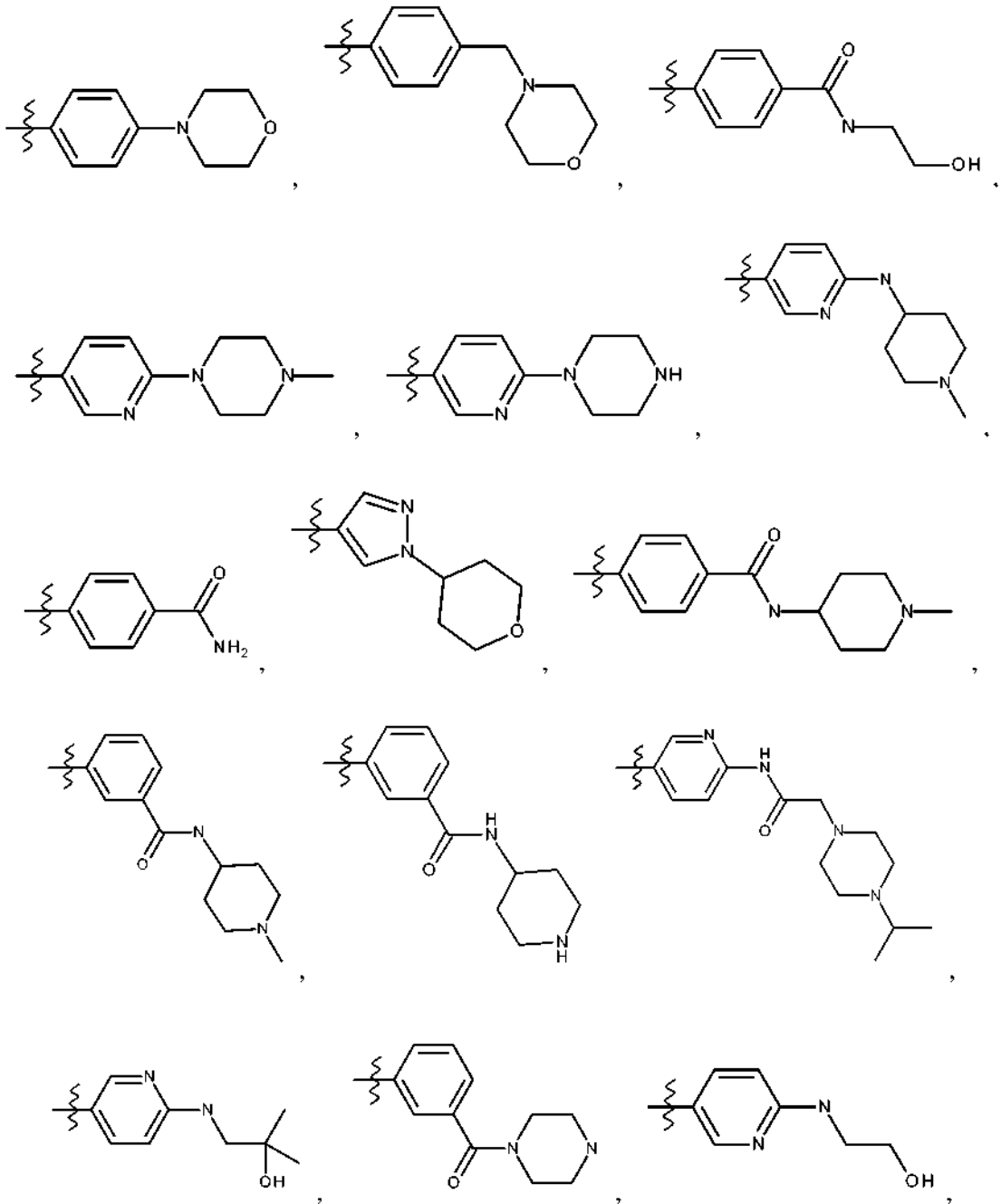
y

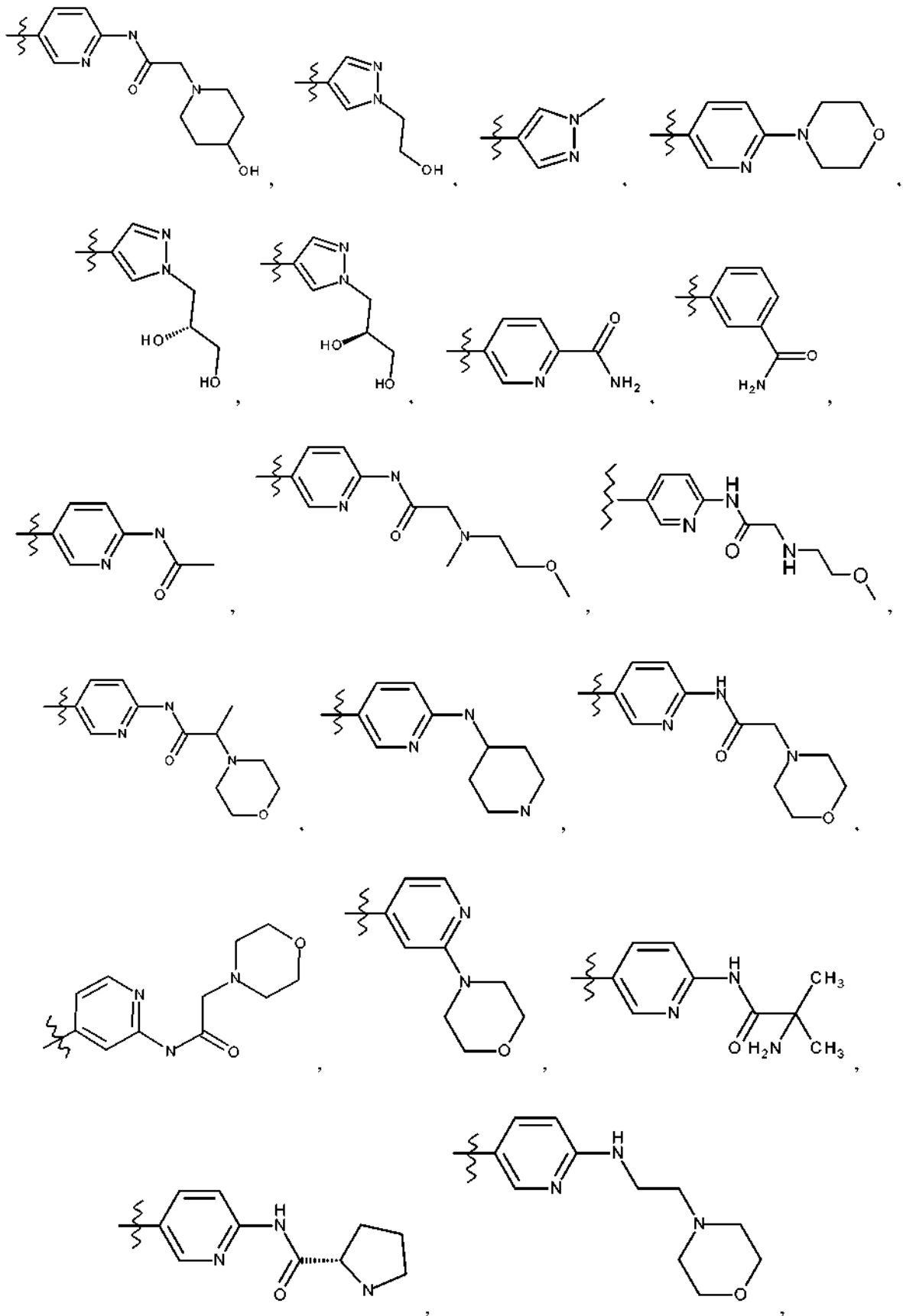


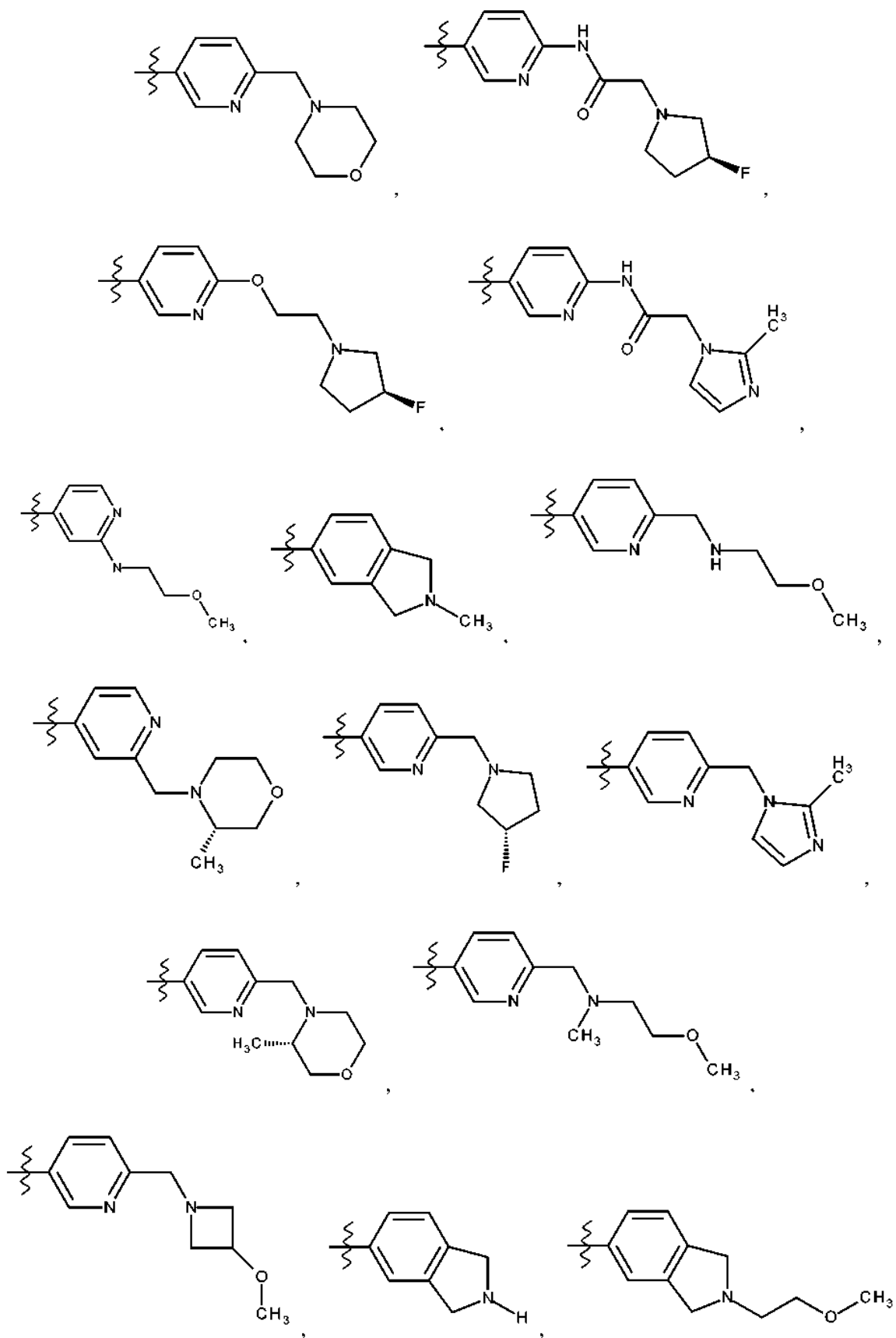
y

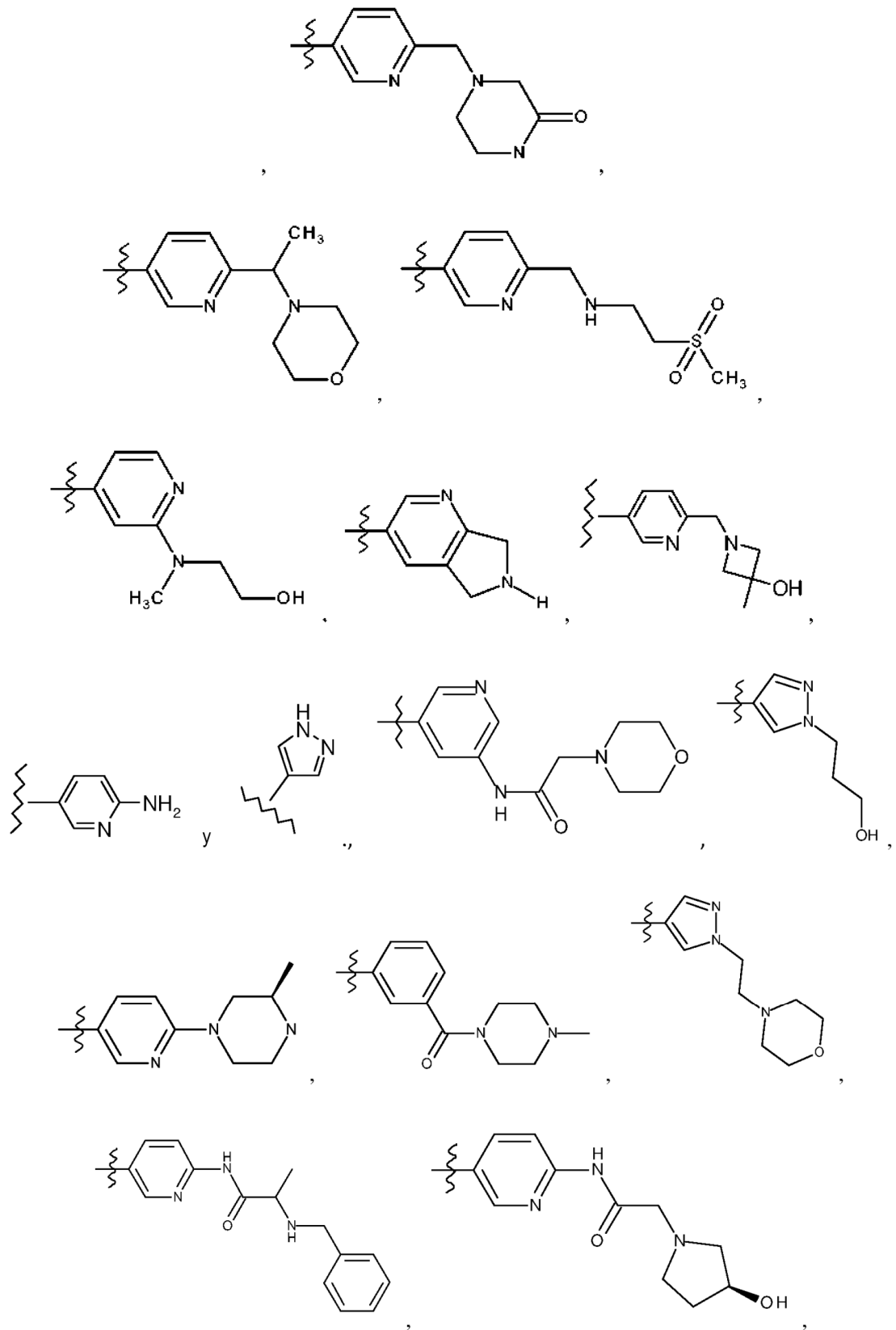


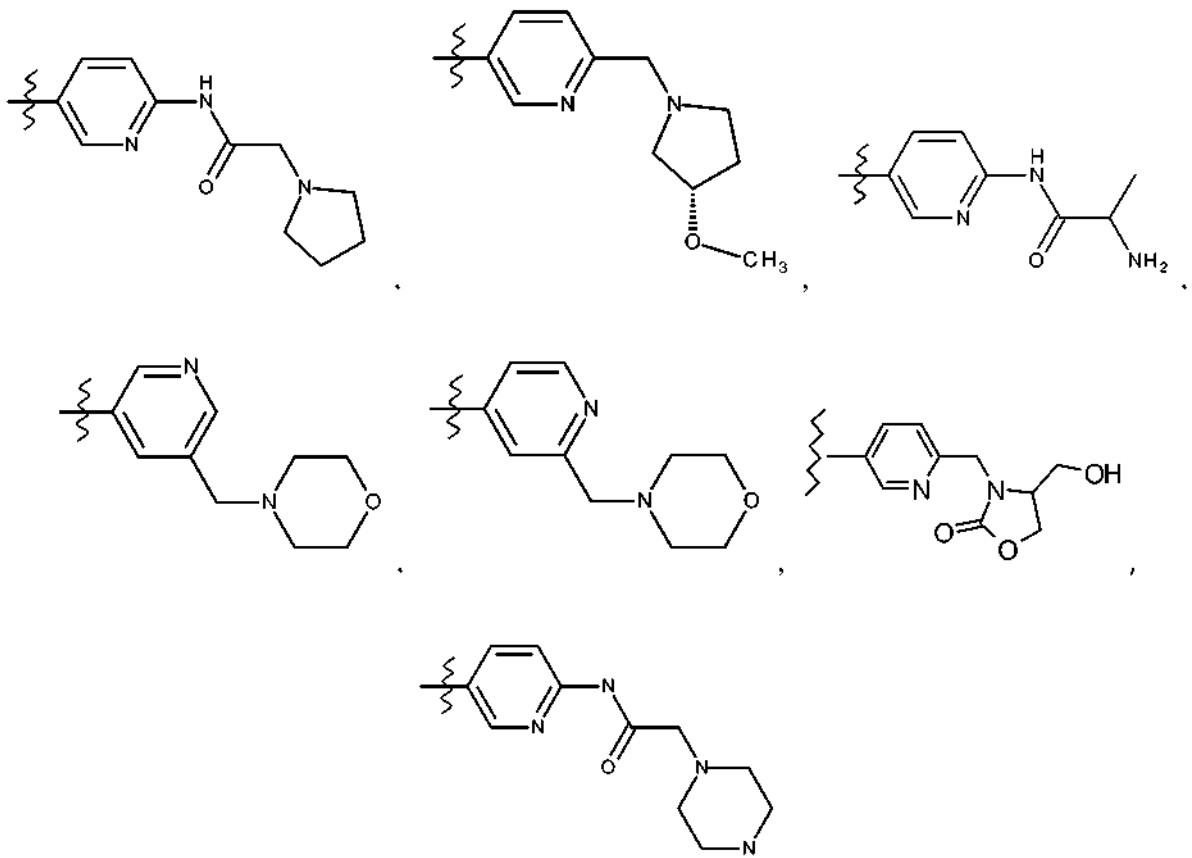
En otra realización preferente de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en:



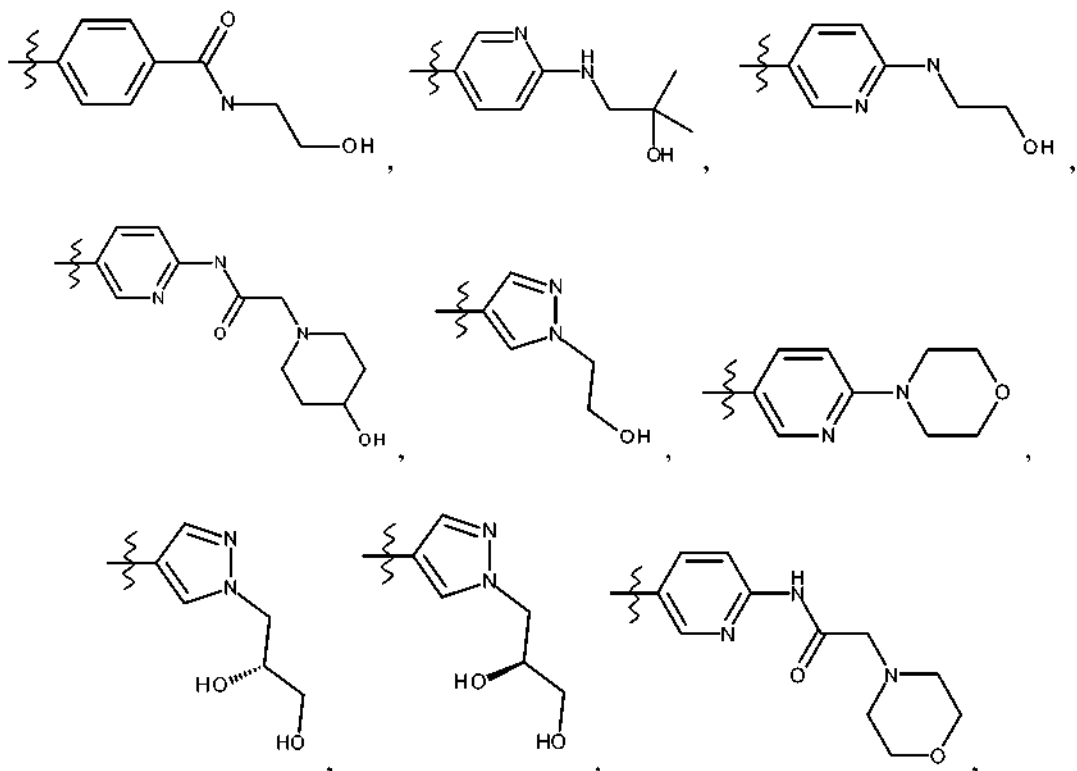


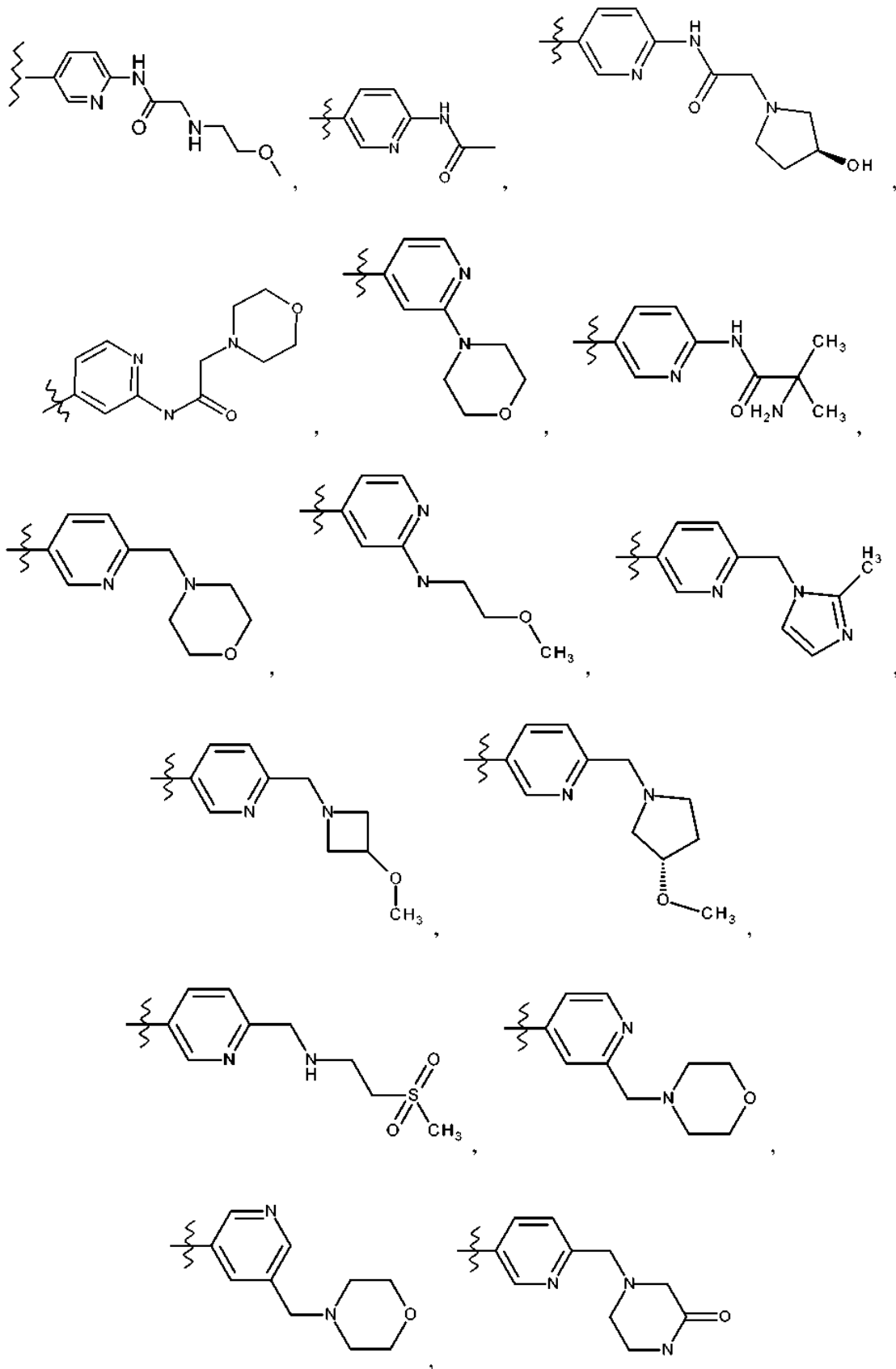


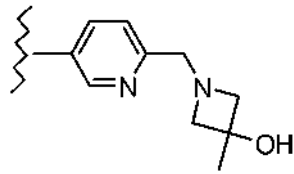




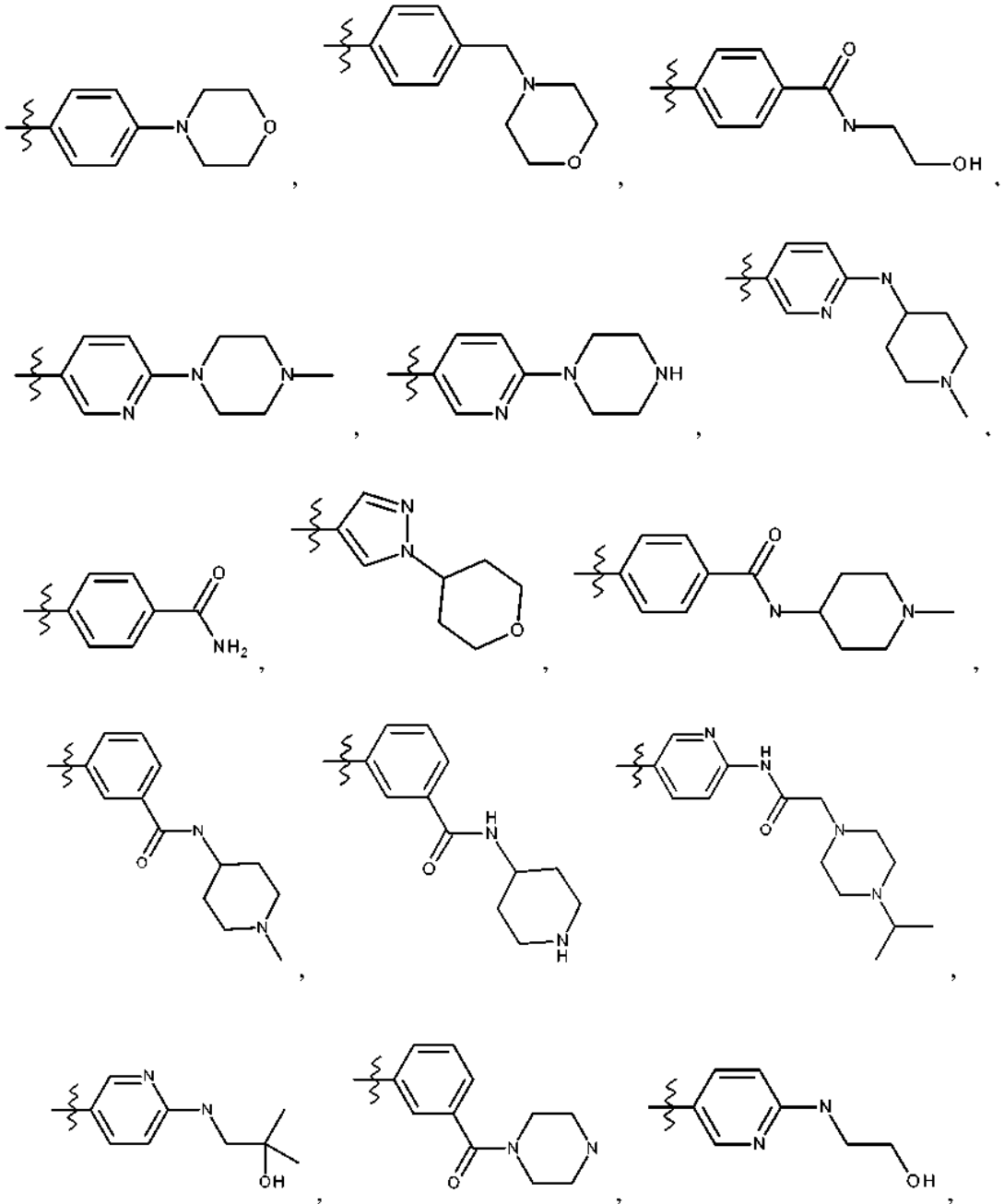
En una realización más preferente de la invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

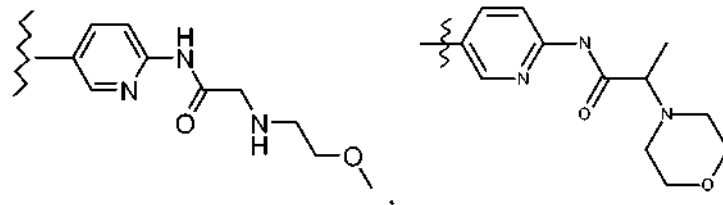
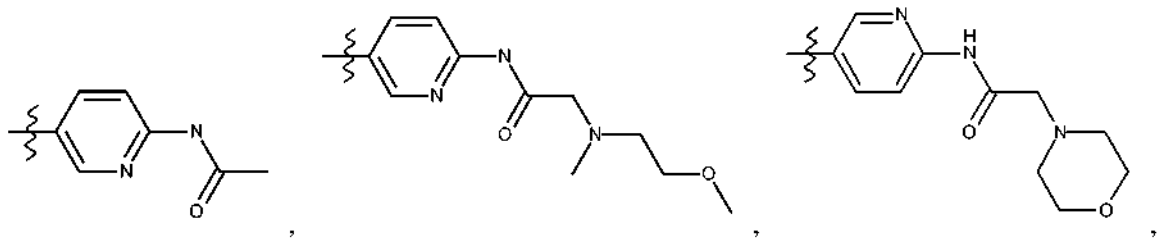
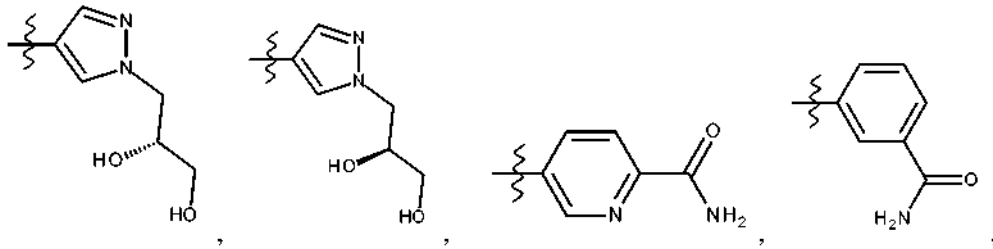
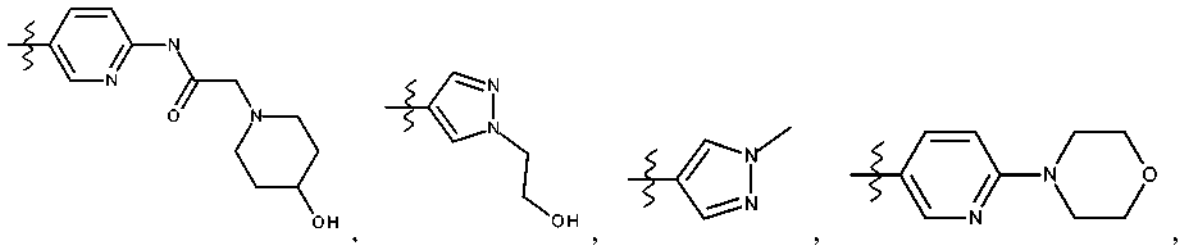




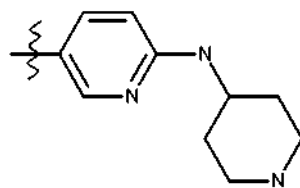


En una realización más preferente de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

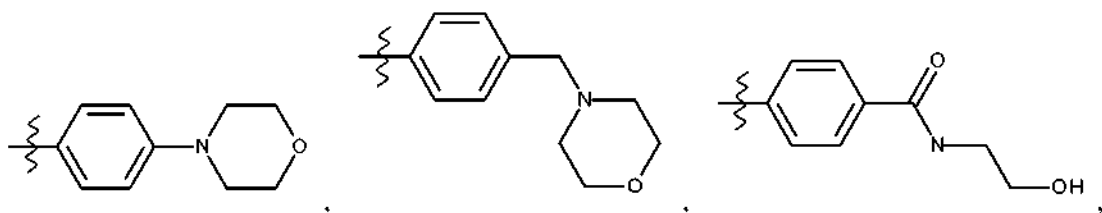


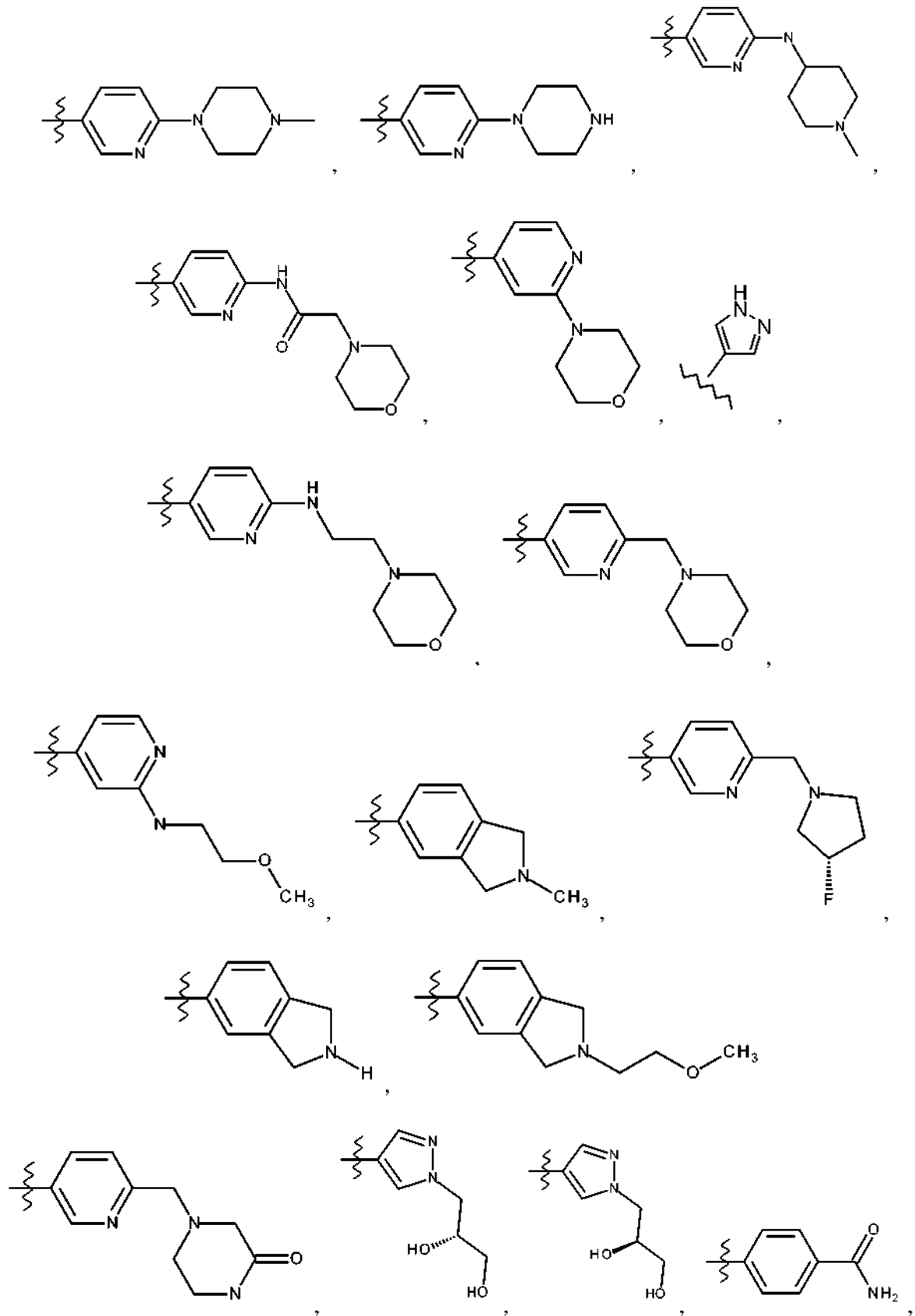


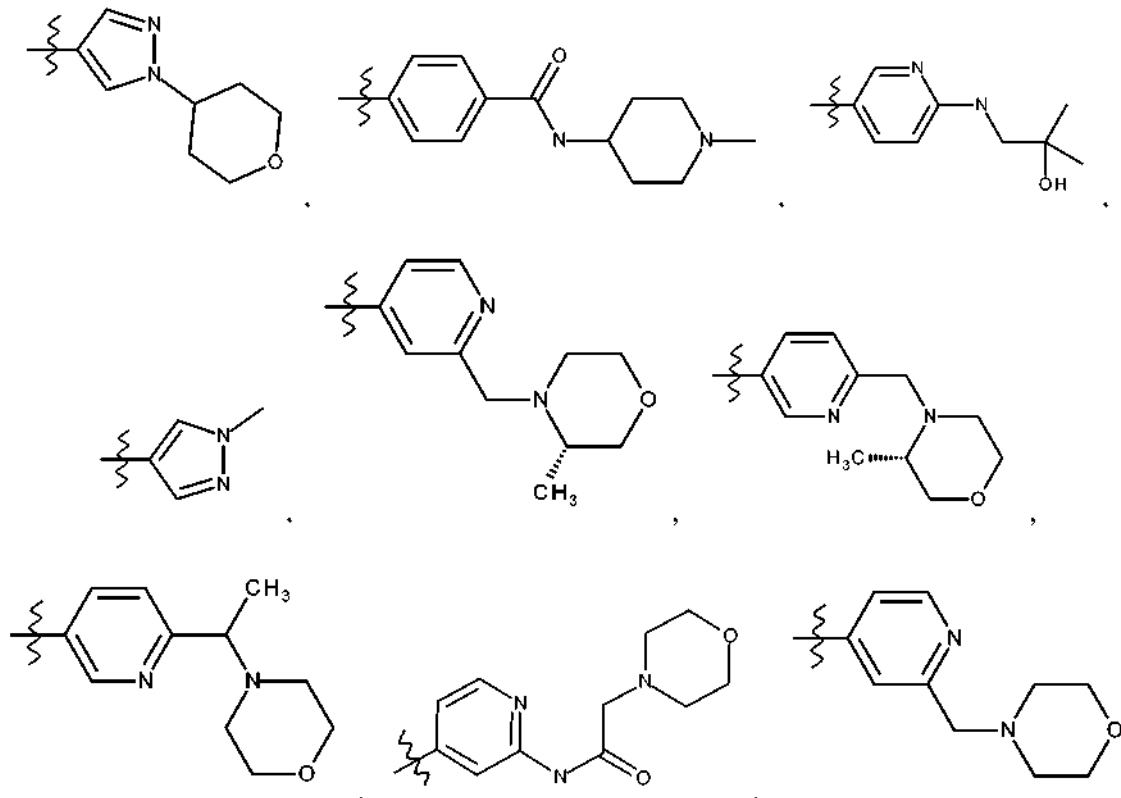
y



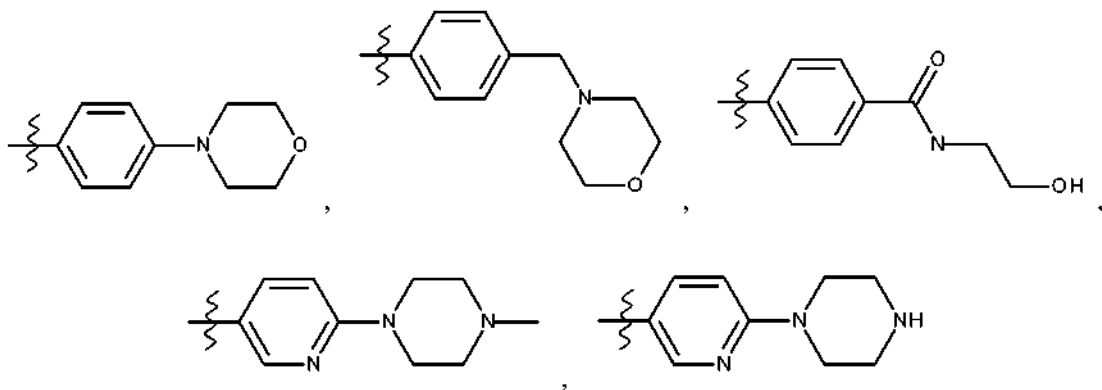
En realizaciones específicas de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en:



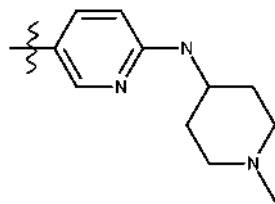




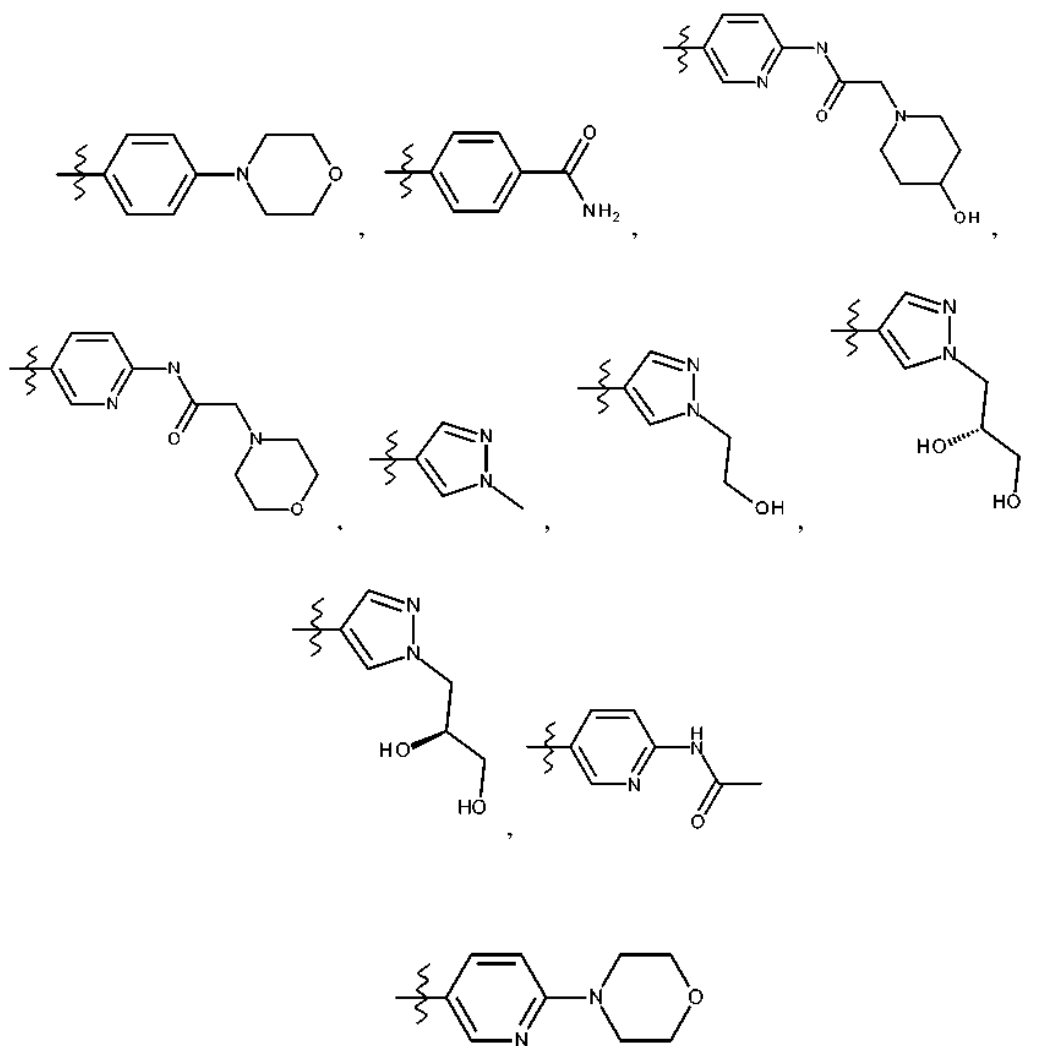
En compuestos específicos de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en:



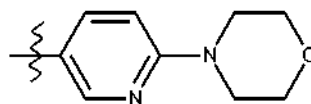
y



En otras realizaciones R² se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en:

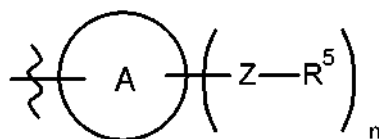


y



Una realización preferente comprende compuestos de la invención en los que:

- 5 - R¹ representa un grupo pirrolidina, morfolina, piperazina, piperidina, azetidina, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, tiomorfolina, homopiperazina, homomorfolina, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo o un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, que puede estar sustituido, por ejemplo con átomos de halógeno, por ejemplo uno o dos átomos de flúor; OH; CN; (CHR_a)_xCO₂R^c; (CHR_a)_xCONHR^b; metoxi; y alquilo C₁₋₄ sustituido con CONH₂ o NHCOMe; o un grupo N-ciclopropilo, un grupo N-ciclopentilo o un grupo N-metil-ciclopentilo;
- 10 - o R¹ representa NR^a-alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de COR^c; NR^a.COR^c y OH, SO₂R^c, NR^aSO₂R^c, halógeno, OH, NR^aR^b y alcoxi C₁₋₄.
- o R¹ es un grupo NR^a-(CHR^a)_x-heterocicloalquilo C₅₋₆, conteniendo dicho grupo heterocicloalquilo un heteroátomo, en el que el heteroátomo es oxígeno, y x es 0 o 1;
- R² representa

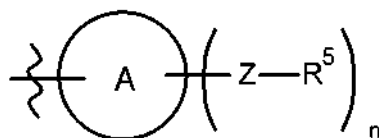


- 15 en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos; n es 1 o 2;
- 20 cada Z es un grupo seleccionado independientemente de -(CHR^a)_p-, -(CHR^a)_p-O-(CHR^a)_r-, -(CHR^a)_p-NR^a-(CHR^a)_r-, -C(=O)- y -NR^aC(=O)(CHR^a)_p-, en los que p es 0, 1 o 2;
- y cada R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, halógeno, OR^b o NR^aR^b; y
- un anillo de heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, =O, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH;
- 5 - grupos alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OMe, OH y NR^aR^b; y
- CN, SO₂R^c y NR^aSO₂R^c; o
- n = 2 y dos grupos Z-R⁵ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y -
- 10 (CHR^a)_r-(CHR⁵)_r-(CHR^a)_r, en la que el resto -CHR⁵- se puede reemplazar con y cada r es independientemente 1 o 2; y
- cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;
- cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄, halógeno y SO₂R^c; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a; y
- 15 cada R^c representa -NR^aR^b o un grupo metilo.

Una realización preferente comprende compuestos de la invención en los que:

- R¹ representa un grupo pirrolidina, morfolina, piperazina, piperidina, azetidina, tiomorfolina, homopiperazina, homomorfolina, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo o un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, que puede estar sustituido, por ejemplo, con átomos de halógeno, por ejemplo uno o dos átomos de flúor; OH; CN; CO₂R^a; CONHR^d; y metoxi;
- 20 - R² representa



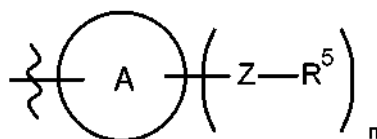
- 25 en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos; n es 1 o 2;
- cada Z es un grupo seleccionado independientemente de -(CH₂)_p, -C(=O)- y -NR^aC(=O)(CHR^a)_p, en los que p es 0, 1 o 2;
- y cada R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:

- 30 - H, halógeno, OR^b o NR^aR^b; y
- un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH;
- grupos alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OMe, OH y NR^aR^b; y
- 35 - CN, SO₂R^c y NR^aSO₂R^c;
- cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;
- cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C₁₋₄ y halógeno; o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que un resto CH₂ se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a; y

- 40 cada R^c representa -NR^aR^b o un grupo metilo.

Una realización preferente adicional comprende compuestos de la invención en los que

- R¹ representa un anillo de pirrolidina, un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, un anillo de piperidina, un anillo de azetidina o un anillo de 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, que puede estar sustituido, por ejemplo, con átomos de halógeno, por ejemplo uno o dos átomos de flúor; OH; CN; CO₂R^a; metoxi y alquilo C₁₋₄ sustituido con CONH₂ o NHCOMe; o que está sin sustituir; o un grupo N-ciclopentilo;
- 45 - o R¹ representa NR^a-alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes COR^c; NR^a.COR^c, alcoxi C₁₋₄ y OH;
- o R¹ es un grupo NH-(CHR^a)_x-heterocicloalquilo C₅₋₆ de 5 o 6 miembros o un grupo NMe-(CHR^a)_x-heterocicloalquilo C₅₋₆, en el que el heteroátomo es oxígeno, y x es 0 o 1;
- 50 - R² representa



en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;
n es 1;

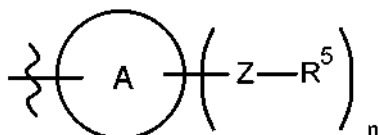
5 cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_p-$, $-O-(CHR^a)_r-$, $-NR^a-(CHR^a)_r-$, $-C(=O)-$ y $-NR^aC(=O)(CHR^a)_p-$, en los que p es 0, 1 o 2;
y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- 10
- H, OH, NR^aR^b o ciclopropilo; y
 - un anillo de heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de OH, F, =O, O-alquilo C_{1-4} y grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH; y
 - alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH; o

15 $n = 2$ y dos grupos $Z-R^5$ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(CHR^a)_r-(NR^5)-(CHR^a)_r-$, y cada r es independientemente 1 o 2; y
cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y
cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C_{1-4} y SO_2Me ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a .

Una realización preferente adicional comprende compuestos de la invención en los que

- 20
- R^1 representa un anillo de pirrolidina, un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, un anillo de piperidina o un anillo de azetidina, que puede estar sustituido, por ejemplo, con átomos de halógeno, por ejemplo uno o dos átomos de flúor; OH; CN; CO_2R^2 ; $CONHR^2$; y metoxi; o que está sin sustituir;
 - R^2 representa



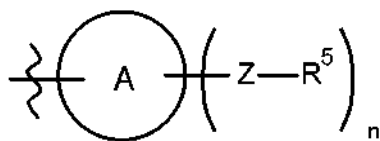
25

en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;
n es 1;
cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CH_2)_p-$, $-C(=O)-$ y $-NR^aC(=O)(CHR^a)_p-$, en los que p es 0, 1 o 2;
30 y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- 35
- H, OH, NR^aR^b o ciclopropilo;
 - un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de grupos alquilo C_{1-4} , OMe y OH; y
 - alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH;
- cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y
cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH y O-alquilo C_{1-4} ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a ;

Una realización preferente adicional de la invención comprende compuestos en los que

- 40
- R^1 representa un anillo de pirrolidina o un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, que puede estar sustituido, por ejemplo, con un grupo hidroxilo o un átomo de flúor sustituyente, o que está sin sustituir;
 - R^2 representa



en la que A es un fenilo, piridina o pirazol;

n es 1;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{N}-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, y $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_p-$, en los que p es 0 o 1;

y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H o NR^aR^b ; y
- un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterociclilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo (por ejemplo un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno) un anillo de heterociclilo de 4 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo F, =O, alquilo C_{1-4} u OH.
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH; o

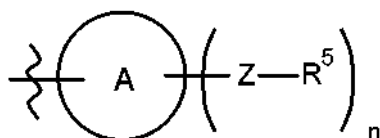
n = 2 y dos grupos Z-R^5 en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(\text{CHR}^a)_r-(\text{NR}^5)-(\text{CHR}^a)_r-$, y cada r es independientemente 1 o 2; y

cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y

cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH o un SO_2Me ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a .

Una realización preferente adicional de la invención comprende compuestos en los que

- R^1 representa un anillo de pirrolidina o un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, que puede estar sustituido, por ejemplo, con un grupo hidroxilo o un átomo de flúor sustituyente, o que está sin sustituir;
- R^2 representa



en la que A es un fenilo, piridina o pirazol;

n es 1;

cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, y $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CHR}^a)_p-$, en los que p es 0 o 1;

y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H o NR^aR^b ;
- un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterociclilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo (por ejemplo un anillo de heterociclilo de 6 miembros que contiene 2 heteroátomos), opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} u OH; y
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH;

cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y

cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a .

En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención se selecciona entre los compuestos de fórmula (I) descritos en la sección de Ejemplos posterior, o una sal de los mismos, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen los compuestos DMX 1 a DMX-167 (usando la numeración de la sección de Ejemplos posterior), y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen los compuestos DMX-1 a DMX-60, y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferentes de la invención incluyen los siguientes compuestos, y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables:

5 DMX-1, DMX-2, DMX-3, DMX-4, DMX-5, DMX-6, DMX-7, DMX-8, DMX-9, DMX-10, DMX-15, DMX-17, DMX-21, DMX-22, DMX-23, DMX-24, DMX-25, DMX-26, DMX-27, DMX-28, DMX-29, DMX-30, DMX-31, DMX-32, DMX-33, DMX-34, DMX-35, DMX-61, DMX-62, DMX-63, DMX-65, DMX-66, DMX-67, DMX-68, DMX-69, DMX-70, DMX-71, DMX-72, DMX-76, DMX-78, DMX-79, DMX-80, DMX-81, DMX-83, DMX-85, DMX-89, DMX-91, DMX-92, DMX-96, DMX-97, DMX-98, DMX-99, DMX-100, DMX-101, DMX-102, DMX-103, DMX-105, DMX-107, DMX-108, DMX-109, DMX-110, DMX-111, DMX-112, DMX-126, DMX-127, DMX-36, DMX-37, DMX-38, DMX-39, DMX-44, DMX-47, DMX-48, DMX-49, DMX-50, DMX-51, DMX-52, DMX-53, DMX-54, DMX-55, DMX-56, DMX-128, DMX-129, 10 DMX-131, DMX-136, DMX-139, DMX-57, DMX-58, DMX-59, DMX-141, DMX-142, DMX-143, DMX-144, DMX-145, DMX-146, DMX-147, DMX-149, DMX-150, DMX-151, DMX-152, DMX-153, DMX-154, DMX-156, DMX-157, DMX-161, DMX-162, DMX-163, DMX-164, DMX-165, DMX-166 y DMX-167.

Ciertos compuestos preferentes de la invención incluyen los siguientes compuestos, y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables:

15 DMX-1, DMX-2, DMX-3, DMX-4, DMX-5, DMX-6, DMX-7, DMX-8, DMX-9, DMX-10, DMX-11, DMX-15, DMX-17, DMX-21, DMX-22, DMX-23, DMX-24, DMX-25, DMX-26, DMX-27, DMX-28, DMX-29, DMX-30, DMX-31, DMX-32, DMX-33, DMX-34, DMX-35, DMX-61, DMX-62, DMX-63, DMX-65, DMX-66, DMX-67, DMX-68, DMX-69, DMX-71, DMX-72, DMX-76, DMX-78, DMX-79, DMX-80, DMX-81, DMX-83, DMX-89, DMX-91, DMX-92, DMX-96, DMX-97, DMX-98, DMX-99, DMX-100, DMX-101, DMX-102, DMX-105, DMX-108, DMX-109, DMX-110, DMX-111, DMX-112, DMX-126, DMX-127, DMX-36, DMX-37, DMX-38, DMX-39, DMX-44, DMX-47, DMX-48, DMX-49, DMX-50, DMX-51, DMX-52, DMX-53, DMX-54, DMX-55, DMX-56, DMX-128, DMX-129, DMX-131, DMX-161, DMX-162, DMX-136, DMX-57, DMX-58, DMX-142, DMX-143, DMX-144, DMX-145, DMX-146, DMX-147, DMX-149, DMX-150, DMX-151, DMX-152, DMX-153, DMX-164, DMX-165, DMX-167 y DMX-154, DMX-156, DMX-157.

25 Ciertos compuestos preferentes de la invención incluyen los siguientes compuestos, y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables:

3-[4-(5-Ciano-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]benzamida
 3-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[3-(piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
 30 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
 3-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-N-piperidin-4-il-benzamida
 2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-dimetilamino-propionamida
 35 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-acetamida
 40 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida
 Amida del ácido 5-[4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridina-2-carboxílico
 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
 45 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-piperazin-1-il-acetamida

- N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-propionamida
- 2-Bencilamino-N-(5-{4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-propionamida
- 5 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo
- 4-[4-(5-Ciano-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida
- 5-{2-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo
- 5-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo
- 10 N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-acetamida
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 5-{2-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo
- 5-{2-[1-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo
- 5-{2-[1-((R)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo
- 15 N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 2-(3-Hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 2}-nicotinonitrilo
- 20 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 4-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 4-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida
- 25 N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-acetamida
- 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(4-morfolin-4-il-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 6-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-pirrolidin-1-il-piridina-2-carbonitrilo
- 30 3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo
- Los compuestos especialmente preferentes de la invención incluyen los siguientes compuestos, y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables:
- 4-[4-(5-Ciano-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida
- 5-{2-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo
- 35 5-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo
- N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-acetamida
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 5-{2-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo
- 5-{2-[1-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo

- 5-2-[1-((R)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo
- N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}nicotinonitrilo
- 2-(3-Hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
- 5 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 4-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 10 4-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida
- N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-acetamida
- 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(4-morfolin-4-il-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo
- 15 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo
- 6-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-pirrolidin-1-il-piridina-2-carbonitrilo
- 3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo

En ciertas realizaciones especialmente preferentes, los compuestos de la invención incluyen los siguientes compuestos, y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 20 DMX-2, DMX-3, DMX-5, DMX-8, DMX-9, DMX-17, DMX-22, DMX-24, DMX-25, DMX-27, DMX-28, DMX-29, DMX-30, DMX-33, DMX-34, DMX-35, DMX-61, DMX-62, DMX-63, DMX-67, DMX-68, DMX-71, DMX-72, DMX-76, DMX-78, DMX-80, DMX-81, DMX-83, DMX-89, DMX-92, DMX-96, DMX-97, DMX-98, DMX-99, DMX-100, DMX-102, DMX-110, DMX-111, DMX-112, DMX-126, DMX-127, DMX-36, DMX-37, DMX-38, DMX-39, DMX-44, DMX-48, DMX-49, DMX-50, DMX-128, DMX-131, DMX-136, DMX-161, DMX-162, DMX-57, DMX-58, DMX-142, DMX-143, DMX-149, DMX-150, DMX-151, DMX-153, DMX- DMX-156, DMX-164 y DMX-165
- 25

En ciertas realizaciones especialmente preferentes, los compuestos de la invención incluyen los siguientes compuestos, y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 30 DMX-3, DMX-5, DMX-9, DMX-22, DMX-24, DMX-25, DMX-28, DMX-30, DMX-33, DMX-61, DMX-63, DMX-67, DMX-68, DMX-72, DMX-76, DMX-78, DMX-80, DMX-89, DMX-96, DMX-99, DMX-102, DMX-111, DMX-112, DMX-126, DMX-127, DMX-37, DMX-38, DMX-39, DMX-44, DMX-48, DMX-49, DMX-136, DMX-57, DMX-58, DMX-142, DMX-143, DMX-149, DMX-150, DMX-153, DMX-165 y DMX-154, DMX-156.

Los compuestos especialmente preferentes de la invención tienen una actividad particularmente buena y/o una combinación de buena actividad y buena estabilidad metabólica.

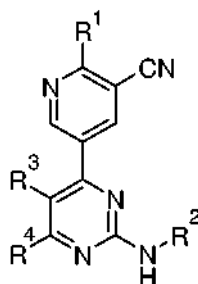
- 35 Los compuestos de la invención pueden contener centros quirales (asimétricos) o la molécula en su totalidad puede ser quiral. Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de estos están dentro del alcance de la presente invención. Cuando no se indica específicamente la estereoquímica, ambos enantiómeros (o, para un compuesto con dos o más estereocentros, todos los estereoisómeros) están dentro del alcance de la presente invención.

- 40 La invención incluye sales de los compuestos de fórmula general I. Generalmente, los compuestos forman sales de adición con ácidos, tales como, por ejemplo, ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono, que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C₁-C₄)- o aril-sulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con halógeno. Las sales de adición de ácido
- 45 farmacéuticamente aceptables incluyen generalmente las formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, perclórico, fumárico, maleico, glicólico, láctico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico, y glutámico, lisina y arginina. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las obtenidas a partir

de ácidos tales como oxálico, pueden ser útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

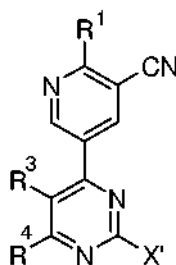
- Dependiendo de los sustituyentes presentes, los compuestos de fórmula I también pueden formar sales con bases. Las sales farmacéuticamente aceptables de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, por ejemplo las de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, por ejemplo dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o trialquilamina inferior, por ejemplo etil, terc-butil, dietil, diisopropil, trietil, tributil o dimetilpropilamina, o una mono, di o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Además, se pueden formar las correspondientes sales internas.
- 10 Los compuestos de la invención también pueden formar solvatos, por ejemplo hidratos, y estos también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

- Dependiendo de los sustituyentes presentes en los compuestos de fórmula general I, los compuestos pueden existir en forma de estereoisómeros y/o isómeros geométricos. Todos los estereoisómeros e isómeros geométricos individuales, así como las mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, se incluyen dentro de la invención las formas isotópicas, por ejemplo cuando un átomo de hidrógeno se reemplaza con deuterio. Ciertas formas isotópicas pueden tener propiedades biológicas beneficiosas, por ejemplo estabilidad metabólica mejorada o actividad terapéutica mejorada con respecto a otras formas isotópicas; o una forma isotópica específica puede ser útil con fines de formación de imágenes biológicas, por ejemplo, las variantes isotópicas carbono-11, nitrógeno-13, oxígeno-15 o flúor-18 se pueden usar para tomografía de emisión de positrones.
- 20 La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende: en el caso en el que W es C-H y V es N (es decir, el compuesto tiene la fórmula Ia)



Ia:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general II:



II

- 25 con aminas de fórmula general R^2NH_2 ; en las que X' representa un grupo saliente, y R^1 , R^3 , R^4 y R^2 tienen los significados dados para el compuesto de fórmula general I.

- El grupo saliente X' en los compuestos de fórmula general II, puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo alquil (preferentemente metil) sulfona o sulfóxido. Se puede usar química de desplazamiento por $SnAr$ nucleofílica para insertar los grupos NR^2 en cuyo caso X' es preferentemente flúor, cloro, o un grupo alquil (preferentemente metil) sulfona o sulfóxido. Alternativamente se puede usar química de tipo Buchwald-Hartwig catalizada con paladio en cuyo caso X' es preferentemente cloro, bromo o yodo.
- 30

Las reacciones de $SnAr$ se realizan generalmente en presencia de la amina, con calentamiento, si se requiriera, por ejemplo entre 100 - 170 °C. La reacción se puede realizar, por ejemplo, usando calentamiento convencional a

presión ambiente en condiciones de reflujo, o en un tubo sellado, o se puede emplear alternativamente un reactor de microondas. Si se desea, se puede usar un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo o 1,4-dioxano.

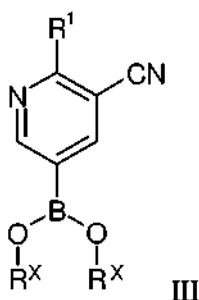
La adición de una base adecuada por ejemplo DIPEA o K_2CO_3 puede ayudar a catalizar la reacción. Alternativamente, la adición de, por ejemplo, 0,5-2 equivalentes de HCl también se pueden usar para catalizar la reacción cuando se usa una aril o heteroarilamina como compañera de reacción.

5

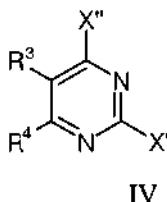
Las reacciones de tipo Buchwald-Hartwig implican generalmente hacer reaccionar el 2-cloro, 2-bromo o 2-yodo-compuesto con la amina requerida en presencia de un catalizador de paladio. Algunos ejemplos de las condiciones que se pueden usar para realizar tales transformaciones se describen en el documento de Patente WO 2008/62044.

En otro aspecto, la invención también proporciona un compuesto de fórmula II por sí mismo.

10 Los compuestos de fórmula general II se pueden preparar mediante procedimientos análogos a procedimientos conocidos. Uno de tales procedimientos es a través del acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura de un ácido borónico o éster borónico de fórmula general III:

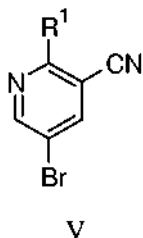


15 en la que cada R^x puede ser H o alquilo, o los dos grupos R^x pueden estar unidos de un modo tal que formen un éster borónico cíclico; con una pirimidina de fórmula general IV:

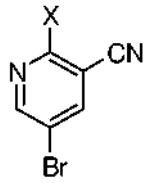


20 en la que X' tiene el significado dado en la fórmula II y X'' es cloro, bromo o yodo. Preferentemente, X' y X'' son iguales o, si fueran diferentes, X' es flúor, cloro o un grupo alquil (preferentemente metil) sulfona o sulfóxido. Los ésteres borónicos habituales usados incluyen, por ejemplo, el éster dimetilborónico y el éster de pinacol. El compuesto de fórmula IV puede ser, por ejemplo, 2,4-diyodopirimidina o 2,4-dicloropirimidina. 2,4-Diyodopirimidina se puede preparar a partir de 2,4-dicloropirimidina por reacción con ácido yodhídrico acuoso.

25 Los compuestos de fórmula general III se pueden preparar, por ejemplo, por conversión del correspondiente bromuro de los compuestos de fórmula general V (véase posteriormente) en el éster o ácido borónico usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Uno de tales procedimientos es usar una reacción de acoplamiento cruzado con paladio con bis(pinacolato)diboro. Otro de tales enfoques es el realizar un intercambio de halógeno litio seguido de inactivación con un éster borónico adecuado tal como trimetoxiborano:



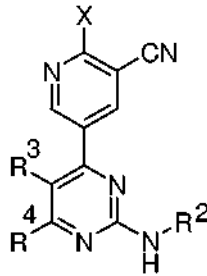
Los compuestos de fórmula general V se pueden preparar mediante desplazamiento nucleofílico de un grupo saliente adecuado en un compuesto de general formula VI,



VI

en la que X es preferentemente flúor o cloro.

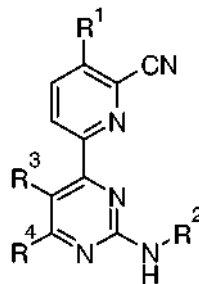
- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula la se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI con una amina. Las condiciones habituales de reacción incluyen calentar los dos componentes a reflujo en un disolvente adecuado tal como etanol, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o diisopropilamina.



XI

En la que X es preferentemente cloro o flúor.

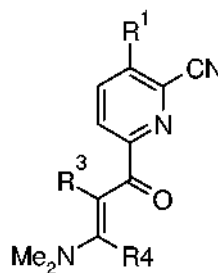
- 10 La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende: en el caso en el que W es N y V es C-H (es decir, el compuesto tiene la fórmula Ib)



Ib

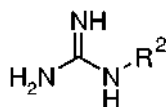
bien:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general VII:



VII

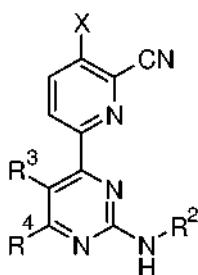
con una guanidina de fórmula VIII



VIII

; o bien

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general IX:



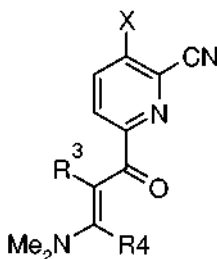
IX

5

con una amina de fórmula R¹H, en la que X es un grupo saliente, preferentemente flúor o cloro.

Las guanidinas (por ejemplo, las guanidinas de fórmula VIII) se pueden sintetizar a partir de las correspondientes aminas usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

10 Los compuestos de fórmula IX se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula VIII con los compuestos de fórmula X



X.

15 La actividad aberrante de quinasa se ha visto implicada en numerosas enfermedades. Por ejemplo, JNK se ha visto implicada en enfermedades que implican excitotoxicidad de neuronas del hipocampo, por ejemplo apoplejía, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple y traumatismo craneal; isquemia/lesión por reperfusión y afecciones que pueden conducir o estar asociadas de otro modo a esta, por ejemplo apoplejía, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca y aterosclerosis. JNK también se ha asociado a enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer; defecto congénito de tubo neuronal; enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide y aterosclerosis; obesidad y diabetes resistente a la insulina; y cáncer. Se conoce que para numerosas enfermedades en las que los pacientes individuales presentan

20 los mismos síntomas generales, por ejemplo cáncer de mama, la enfermedad puede estar causada y sustentada por una diversidad de mecanismos biológicos diferentes que variarán de paciente a paciente. Por lo tanto, para muchas de tales enfermedades la eficacia de cualquier tratamiento dependerá en mayor medida de los mecanismos bioquímicos que desencadenan y mantienen la patología.

25 Los compuestos de la invención son inhibidores de IKKε y/o TBK-1, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a, o causadas por, actividad aberrante de IKKε y/o TBK-1. Tales enfermedades incluyen trastornos inflamatorios y de reparación tisular, particularmente artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC); osteoartritis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis incluyendo psoriasis, dermatitis atópica y daño en la piel inducido por radiación ultravioleta

(UV); enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriática, y espondilitis anquilosante; rechazo de tejidos y órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, reestenosis, obesidad, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, incluyendo enfermedad de Hodgkin, caquexia, inflamación asociada a infección incluyendo ciertas infecciones virales, incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome de distrés respiratorio en el adulto, Ataxia-Telangiectasia, glaucoma de ángulo abierto primario y choque séptico.

A causa de la selectividad de los compuestos de la invención para IKK ϵ y TBK-1, se espera que se puedan usar para el tratamiento de enfermedades con menores efectos secundarios que compuestos menos selectivos. También se espera que tendrán una utilidad particular en la fijación como diana de enfermedades en poblaciones de pacientes particulares, es decir, cuando la enfermedad está causada específicamente por actividad aberrante de IKK ϵ y/o TBK-1.

En particular, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de cáncer, específicamente, en el tratamiento de poblaciones de pacientes en las que la enfermedad está asociada a la actividad aberrante de IKK ϵ y/o TBK-1. IKK ϵ se ha visto implicada en cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama resistente a tamoxifeno, cáncer de ovario, incluyendo cáncer de ovario resistente a cis-platino, cáncer en el que el crecimiento tumoral y/o la supervivencia depende de la actividad de la quinasa IKK ϵ , cánceres que albergan mutaciones de Ras y tumores dependientes de Ras, y cánceres que implican la amplificación del lugar génico 1q32. TBK-1 también se ha visto implicada en cánceres que albergan la mutación K-ras y tumores dependientes de K-ras, cánceres que albergan mutaciones de Ras y cánceres que son dependientes de Ras, cáncer de mama, cáncer de pulmón, particularmente cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de ovario, cáncer de próstata, mieloma y leucemia.

Además de cáncer, específicamente cánceres asociados a IKK ϵ y/o TBK-1, se espera que los compuestos de la invención sean particularmente útiles en el tratamiento y la prevención de obesidad (en la que está implicada IKK ϵ); y enfermedades en las que es importante la angiogénesis inducida por hipoxia (que incluyen algunos cánceres), el tratamiento y la prevención de choque séptico, y glaucoma de ángulo abierto primario (en todas las cuales está implicada TBK-1).

Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado. Tales composiciones pueden contener el compuesto de la invención como único principio activo, o pueden contener un principio activo adicional.

La invención describe además un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por los mecanismos de IKK ϵ y/o TBK-1 en un sujeto, que comprende la administración de un compuesto o una composición de acuerdo con la invención al sujeto; un compuesto o una composición de acuerdo con la invención para su uso en terapia, particularmente para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente; y un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente. Preferentemente, el compuesto o la composición se administra a un mamífero, especialmente un ser humano.

Aunque un compuesto de la invención se puede usar como único principio activo, también es posible que el compuesto se use en combinación con uno o más principios activos adicionales. Tales principios activos adicionales pueden ser compuestos adicionales de acuerdo con la invención, o pueden ser agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo agentes que fijan como diana una de las enfermedades mencionadas anteriormente, particularmente la misma enfermedad que fija como diana el compuesto de la invención. El compuesto de la invención se puede formular conjuntamente con el agente adicional, o se puede formular por separado y administrar consecutivamente, simultáneamente o secuencialmente con el agente adicional.

La cantidad de principio activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la ruta de administración, el sujeto en tratamiento, incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo, y condición médica del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando, así como su gravedad. El médico o veterinario experto habitual puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día, y los más preferentemente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día, para adultos humanos. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Un medicamento contiene por lo general de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, la dosis más preferente variará de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria individual, o

la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos preferentes de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de rutas transdérmicas, usando las formas de parches transdérmicos para la piel bien conocidas por el experto habitual en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración será, por supuesto, continua en lugar de intermitente en el régimen de dosificación.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa (bolo o infusión), e intraarticular), inhalación (incluyendo polvos y nubes de partículas finas que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medida), nebulizadores o insufladores, y administración rectal, intraperitoneal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual, e intraocular), aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del receptor.

Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo al vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan mediante asociación uniforme e íntima del principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, a continuación, si fuera necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas, obleas, píldoras o comprimidos que contienen cada una una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede presentar en forma de un bolo, electuario o pasta.

Los presentes compuestos se pueden administrar, por ejemplo, en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se pueden conseguir mediante el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Algunas composiciones a modo de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/o otros excipientes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Algunos aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, goma de agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los compuestos de la invención también se pueden suministrar a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos formados por compresión o los comprimidos liofilizados son formas a modo de ejemplo que se pueden usar. Algunas composiciones a modo de ejemplo incluyen las que formulan los presentes compuestos con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, sustancias de deslizamiento, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilidad de fabricación y uso. Algunos lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Para administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como metanol, glicerol, agua, y similares.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado; y soluciones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) requiriendo solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Algunas composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-

butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes adecuados de dispersión o humectación y suspensión, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico, o Cremaphor.

5 Algunas composiciones a modo de ejemplo para administración nasal, mediante aerosol o inhalación incluyen soluciones en solución salina, que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, y/o otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

10 Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicol. Tales vehículos son por lo general sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

15 Algunas formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa o goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica. Algunas composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral glicificado con polietileno).

Se debería entender que además de los ingredientes particulares mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en consideración el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

20 Abreviaturas usadas

	Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
	n-BuLi	n-Butil litio
	Dave-phos	2-Diciclohexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenilo
	DCM	Diclorometano
25	DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDC.HCl	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
30	Et ₂ O	Dietil éter
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
	FA	Ácido fórmico
35	h	horas
	HEPES	Ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico
	HOBt	Hidroxibenzotriazol
	KOAc	Acetato potásico
	LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
40	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	min	minutos
	NaO ^t Bu	<i>tert</i> -Butóxido sódico
	ND	No determinado
45	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
	Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio
	Éter de pet.	Éter de petróleo
	Red ₂ Al	Hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico
	fR	Factor de retención
50	ta	temperatura ambiente
	tR	Tiempo de retención
	TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
	TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	TEA	Trietilamina
55	THF	Tetrahidrofurano
	THP	Tetrahidropirano
	TFA	Ácido trifluoroacético
	TR-FRET	Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo

Procedimientos analíticos usados

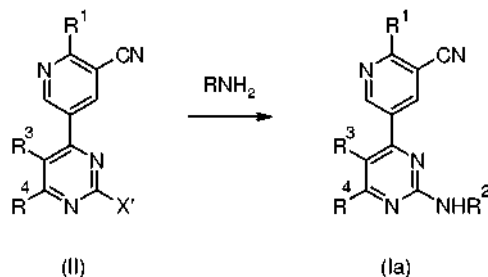
- 5 **Procedimiento MeOH-FA:** Phenomenex Luna C18(2) 3 μm , 4,6 x 50 mm; H₂O + 0,1 % de ácido fórmico; B = MeOH; 45 °C; 0 min al 5 %, 1 min al 37,5 %, 3 min al 95 %, 3,5 min al 95 %, 3,51 min al 5 %, 4,5 min al 5 %; 2,2 - 2,3 ml/min. **Procedimiento A:** Waters Sunfire C18 5 μm , 4,6 x 100 mm; A = H₂O + 0,1 % de ácido fórmico; B = MeOH + 0,1 % de ácido fórmico; 40 °C; 0 min al 5 %, 0,5 min al 5 %, 7,5 min al 95 %, 10 min al 95 %, 10,1 min al 5 %, 13 min al 5 %; 1,5 ml/min.
- 10 **Procedimiento B:** Waters Sunfire C18 5 μm , 4,6 x 100 mm; A = H₂O + bicarbonato de amonio 0,01 M; B = MeCN; 45 °C; 0 min al 5 %, 0,5 min al 5 %, 7,5 min al 95 %, 10 min al 95 %, 10,1 min al 5 %, 13 min al 5 %; 1,5 ml/min. **Procedimiento C:** Phenomenex Luna C18 5 μm , 4,6 x 150 mm; H₂O + 0,1 % de ácido fórmico; B = MeOH + 0,1 % de ácido fórmico; 40 °C; 0 min al 5 %, 0,5 min al 5 %, 7,5 min al 95 %, 10 min al 95 %, 10,1 min al 5 %, 13 min al 5 %; 1,5 ml/min.
- 15 **Procedimiento D:** Phenomenex Gemini C18 5 μm , 4,6 x 150 mm; H₂O + 0,1 % de ácido fórmico; B = MeOH + 0,1 % de ácido fórmico; 40 °C; 0 min al 5 %, 0,5 min al 5 %, 7,5 min al 95 %, 10 min al 95 %, 10,1 min al 5 %, 13 min al 5 %; 1,5 ml/min.
- 15 **Procedimiento E:** Phenomenex Gemini C18 5 μm , 4,6 x 150 mm; H₂O + bicarbonato de amonio 0,01 M; B = MeOH; 45 °C; 0 min al 5 %, 0,5 min al 5 %, 7,5 min al 95 %, 10 min al 95 %, 10,1 min al 5 %, 13 min al 5 %; 1,5 ml/min. **Procedimiento X:** Zodiasil C18 5 μm , 4,6 x 50 mm; A = H₂O + formiato de amonio 0,01 M; B = MeOH; 25 °C; % de B: 0 min al 5 %, 4 min al 90 %, 10 min al 90 %, 10,1 min al 5 %; 1,0 ml/min.
- 20 **Procedimiento Y:** Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1 x 50 mm; A = H₂O + 0,025 % de TFA; B = MeCN + 0,025 % de TFA; 25 °C; % de B: 0 min al 15 %, 3 min al 95 %, 4 min al 95 %, 4,1 min al 15 %; 0,4 ml/min.

Ensayo biológico

- Los compuestos de la invención (sintetizados como se describe a continuación) se sometieron a ensayo para la actividad frente a las enzimas IKK ϵ y TBK-1 como sigue a continuación:
- 25 Se realizaron estudios de inhibición usando un ensayo Lanthascreen™ basado en fluorescencia en tiempo resuelto. Se mide la fosforilación de un péptido sustrato marcado con fluoresceína usando anticuerpos fosfoespecíficos marcados con terbio. El terbio se excita a 340 nm y la transferencia de energía por FRET a la fluoresceína se mide a 495 y 520 nm. La relación de emisión entre 520 y 495 es una medida del nivel de fosforilación del sustrato por parte de la quinasa.
- 30 Los ensayos de inhibición de quinasa (10 μl) se realizaron a 20 °C en formato de placa de 384 pocillos. Los valores de Cl₅₀ los compuestos se determinaron en la Km aparente para ATP (20 μM) en base a un ensayo radiométrico (Invitrogen) usando curvas de 8 o 10 puntos por duplicado. Las condiciones finales de la reacción contenían sustrato de fluoresceína-IkB α 400 nM (DRHDSGLDSMKDE), ATP 20 μM , o quinasa IKK ϵ o TBK1 2 nM o 8 nM, respectivamente, y un 3 % de DMSO en tampón de ensayo de quinasa que consiste en HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij-35 al 0,01 %.
- 35 Las diluciones de los compuestos se prepararon a partir de soluciones de trabajo 10 mM en DMSO por dilución en DMSO. Se prepararon además series de diluciones de compuestos en tampón de ensayo de quinasa para dar una solución de trabajo en DMSO al 12 %, siendo la concentración final en el ensayo de un 3 % de DMSO.
- 40 El ensayo de fosforilación de quinasa se inició mediante la adición de la quinasa y se dejó que la reacción transcurriera durante 1 h o 2,5 h para las quinases IKK ϵ y TBK-1, respectivamente. Ambas condiciones estuvieron en la linealidad de la fosforilación. La reacción se detuvo mediante la adición de EDTA 10 mM, y se detectó la fosforilación después de una incubación de 1 h con anticuerpo marcado con terbio 1,5 nM frente a la fosforilación de la Serina 32 en el péptido IkBa, ambos en tampón de dilución de TR-FRET (Invitrogen).
- Todos los compuestos de los ejemplos tienen un valor de Cl₅₀ < 1 μM frente a IKK ϵ o TBK1 y preferentemente un valor de Cl₅₀ < 1 μM tanto frente a IKK ϵ como a TBK1.
- 45 Los resultados del ensayo se muestran en la Síntesis Química posterior. En los datos presentados para IKK ϵ y TBK-1, < 1 μM significa que tiene actividad en el intervalo de 100 nM \leq 1 μM ; y < 100 nM significa que tiene actividad en el intervalo de 30 nM \leq 100 nM y < 30 nM significa que tiene actividad en el intervalo de 15 nM \leq 30 nM.
- 50 Muchos de los compuestos de ejemplo de la invención contienen un centro que es suficientemente básico, y se purificaron de un modo tal que es probable que se obtuviera la sal de ácido fórmico (FA) o la sal de ácido trifluoroacético (TFA). En los estudios biológicos que se describen en el presente documento, se cree que los compuestos descritos en las tablas I a VII están en su sal de ácido fórmico (FA) o su sal de ácido trifluoroacético (TFA), y se estudiaron en esa forma.

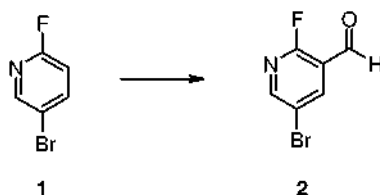
Ejemplos de síntesis química

Una diversidad de los compuestos de fórmula Ia se sintetizaron a partir del compuesto intermedio II mediante una reacción de S_NAr o química de Buchwald-Hartwig catalizada con paladio



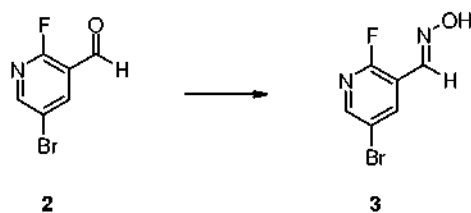
5 **Ejemplo DMX-1: Síntesis de 3-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida**

5-Bromo-2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (2)

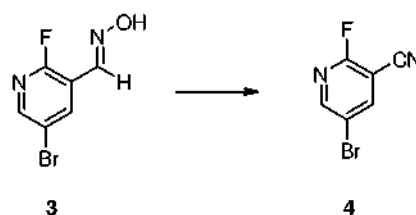


10 A una solución en agitación de DIPEA (44,1 ml, 312 mmol) en THF seco (500 ml) a -78°C se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 125 ml, 313 mmol). La temperatura se calentó a ta y se agitó durante 10 minutos. La solución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-fluoro-piridina (1) (50,0 g, 284 mmol) en THF (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos y a continuación se inactivó con ácido cítrico al 10 % en THF (250 ml) a -78°C . La solución se calentó a ta y a continuación se diluyó con H_2O (250 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (250 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, 20 % de EtOAc-éter de pet.) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (36,0 g, 62 %); fR: 0,7 (10 % de EtOAc-éter de pet.).

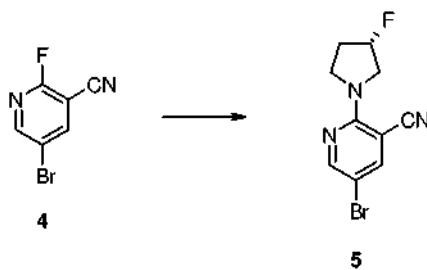
Oxima de 5-bromo-2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (3)



20 A una solución de 5-bromo-2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (2) (20,0 g, 98,0 mmol) en $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ 1:1 (250 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (7,52 g, 108 mmol) y carbonato sódico (11,4 g, 108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con H_2O (200 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color rosa claro (21,0 g, 93 %); fR: 0,4 (10 % de EtOAc-éter de pet.).

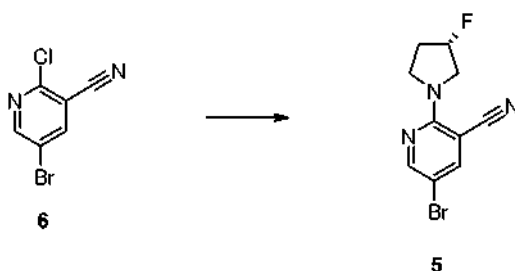
5-Bromo-2-fluoro-nicotinonitrilo (**4**)

A una solución de oxima de 5-bromo-2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (**3**) (19,0 g, 86,8 mmol) en MeCN (400 ml) se añadieron gota a gota dicarboxilato de dimetilacetileno (25,0 g, 176 mmol) y TEA (24,1 ml, 173 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con CHCl₃ (300 ml) y H₂O (300 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (200 ml), a continuación se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, 10 % de EtOAc-éter de pet.) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,0 g, 69 %); fR: 0,7 (20 % de EtOAc-éter de pet.).

10 5-Bromo-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo (**5**)

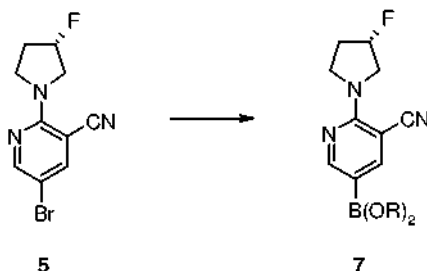
Se disolvieron 5-bromo-2-fluoro-nicotinonitrilo (**4**) (5,0 g, 24,9 mmol) y (S)-(+)-3-fluoropirrolidina (3,3 g, 25,9 mmol) en MeCN seco (100 ml). Se añadió TEA (8,0 ml, 57,4 mol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (100 ml), a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y el disolvente se evaporó al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (6,3 g, 94 %); LCMS, tR = 2,86 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 270, 272 (MH⁺).

Alternativamente, se pudo preparar 5-bromo-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo (**5**) partiendo del 5-bromo-2-cloro-nicotinonitrilo (**6**) disponible en el mercado.

20 5-Bromo-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo (**5**)

Se disolvió 5-bromo-2-cloro-nicotinonitrilo (**6**) (5,0 g, 23,0 mmol) en MeCN (100 ml). Se añadieron clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (5,7 g, 53,0 mmol) y DIPEA (12,0 ml, 68,9 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (50 ml), a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (6,2 g, 100 %); LCMS, tR = 2,91 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 270, 272 (MH⁺).

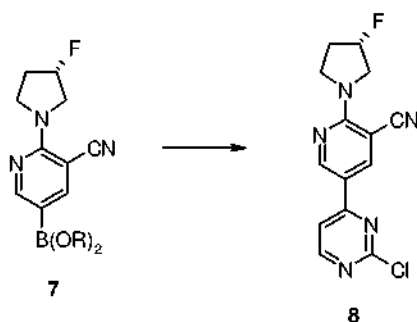
2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo y 5-boranil-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo (7)



5 Se disolvieron 5-bromo-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo (**5**) (6,29 g, 23,0 mmol), bispinacolato diboro (8,87 g, 34,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,70 g, 2,32 mmol) y KOAc (6,86 g, 69,9 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y la solución en agitación se desgasificó en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas y 45 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y H₂O (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (100 ml), a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 40-63, DCM → DCM-MeOH 99:1) para proporcionar una mezcla de ácido borónico y

10 estar borónico en forma de un sólido de color naranja (5,6 g, ~ 88 %); LCMS, tR = 1,85, 3,07 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 234, 316 (MH⁺) respectivamente.

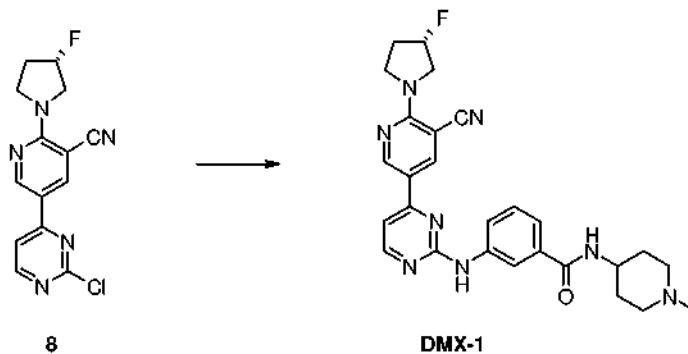
5-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo (**8**)



15 Una mezcla de 2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo y 5-boranil-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo (**7**) (2,64 g, ~ 9,6 mmol), 2,4-dicloropirimidina (1,2 g, 9,6 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,1 g, 1,0 mmol) y Na₂CO₃ (3,1 g, 28,8 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano-H₂O 1:1 (40 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C en un microondas (250 W, agitación) durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (130 ml) y H₂O (40 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (50 ml), a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 40-63, isohexano-EtOAc 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,6 g, 55 %); LCMS, tR = 2,80 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 304 (MH⁺).

20

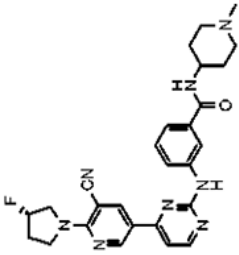
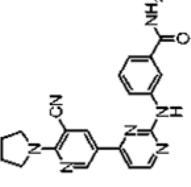
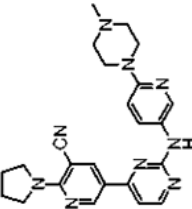
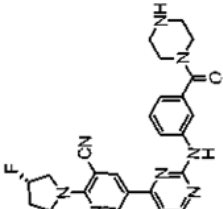
25 3-{4-(5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (**DMX-1**)



- Se disolvieron 5-(2-cloro-pirimidin-4-il)-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo (**8**) (100 mg, 0,329 mmol), 3-amino-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (115 mg, 0,493 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,0327 mmol), NaOtBu (48 mg, 0,499 mmol) y Dave-Phos (130 mg, 0,330 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C en un microondas (250 W, agitación) durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DMSO (3 ml). El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el MeOH se evaporó al vacío. La solución acuosa se congeló (-78 °C) y el disolvente se evaporó al vacío (liofilizado). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (68 mg, 38 %); LCMS, tR = 4,94 min (Procedimiento A), m/z 501 (MH⁺).
- 5
- 10 Para compuestos alternativos de la invención esta etapa se realizó usando condiciones similares. Esto incluyó, por ejemplo, agitación a 100 - 120 °C en un microondas durante un período de tiempo que varió entre 10 minutos y 2 horas. Alternativamente, esta reacción se pudo conseguir térmicamente con agitación durante hasta 3 horas a 100 °C.
- 15 Para muchos ejemplos, se incluyó un procedimiento de procesamiento adicional. La mezcla de reacción en bruto se cargó sobre un cartucho SCX-2 (Biotage), se lavó con hasta 6 volúmenes de columna de MeOH eluyendo a continuación con NH₃-MeOH 0,5 M o NH₃-MeOH 2 M. El disolvente se evaporó al vacío antes de la purificación por LC-MS preparativa en fase inversa.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante esta ruta:

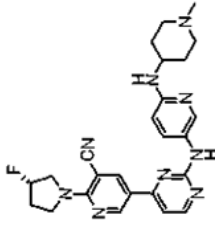
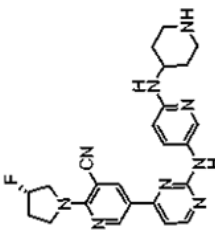
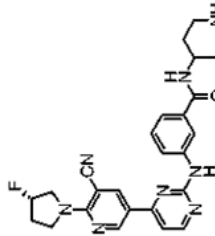
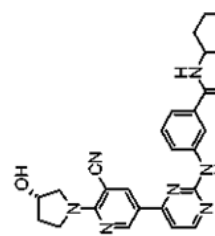
Tabla I

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-1	3-{4-[5-Ciano-6-(S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	Procedimiento A; tR = 4,94 min; m/z 501 (MH+); sólido de color blanco	<100 nM	<30 nM	FA
	DMX-2	3-[4-(5-Ciano-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida	Procedimiento Y; tR = 1,83 min; m/z 386 (MH+); sólido de color blanco	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-3	5-{2-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo	Procedimiento Y; tR = 1,46 min; m/z 442 (MH+); sólido de color blanquecino	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-4*	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[3-(piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento A; tR = 4,71 min; m/z 442 (MH+); sólido de color blanquecino	<30 nM	<30 nM	FA

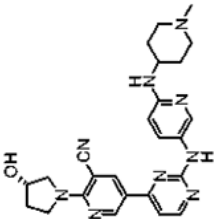
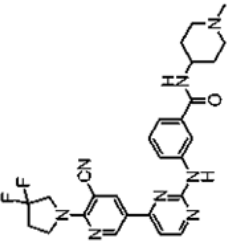
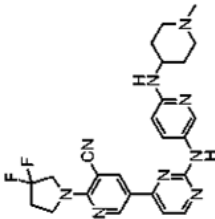
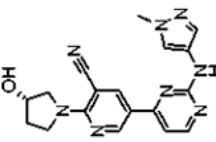
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-5	5-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo	Procedimiento B; tR = 6,71 min; m/z 428 (MH ⁺); sólido de color blanquecino	<30 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-6	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento A; tR = 4,80 min; m/z 487 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	FA
	DMX-7	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento A; tR = 6,77 min; m/z 365 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-8	N-(5-(4-[5-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-il)-acetamida	Procedimiento A; tR = 6,81 min; m/z 419 (MH ⁺); sólido de color blanquecino	<30 nM	<30 nM	Ninguna

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-9	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento A; tR = 3,70 min; m/z 474 (MH ⁺); sólido de color pardo	<15 nM	<30 nM	FA
	DMX-10*	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento A; tR = 3,70 min; m/z 460 (MH ⁺); sólido de color amarillo/pardo	<30 nM	<30 nM	FA
	DMX-11*	3-(4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	Procedimiento A; tR = 5,03 min; m/z 487 (MH ⁺); sólido de color amarillo/pardo	<30 nM	<30 nM	FA
	DMX-12	3-(4-[5-Ciano-6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	Procedimiento C; tR = 5,25 min; m/z 499 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<1 μM	<100 nM	FA

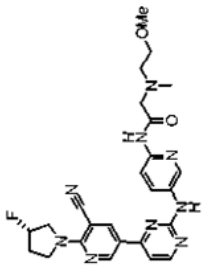
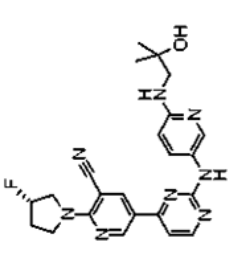
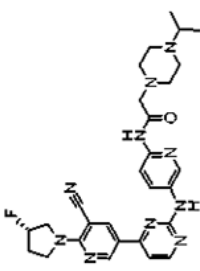
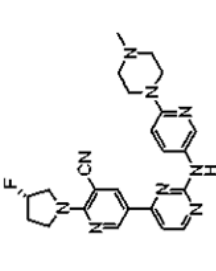
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-13	2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 4,02 min; m/z 472 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	FA
	DMX-14	3-{4-[5-Ciano-6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	Procedimiento C; tR = 6,04 min; m/z 519 (MH ⁺); sólido de color blanquecino	<100 nM	<100 nM	FA
	DMX-15	2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 4,77 min; m/z 492 (MH ⁺); sólido de color canela	<100 nM	<30 nM	FA
	DMX-16	2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 6,75 min; m/z 363 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	Ninguna

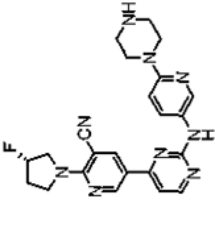
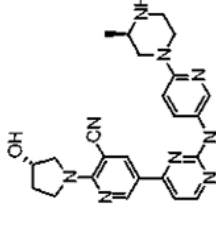
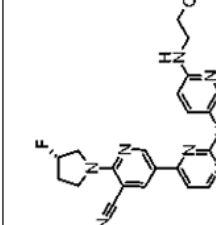
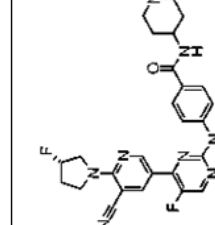
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-17	N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento C; tR = 6,43 min; m/z 504 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-18	N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-dimetilamino-propionamida	Procedimiento C; tR = 5,75 min; m/z 476 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-19	(5-{4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	Procedimiento C; tR = 7,89 min; m/z 445 (MH ⁺); sólido de color pardo	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-20	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 8,18 min; m/z 448 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	Ninguna

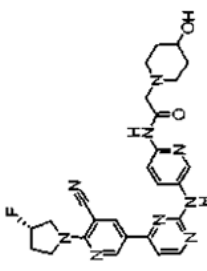
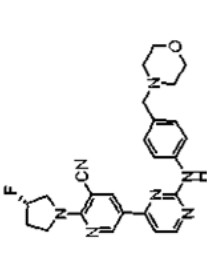
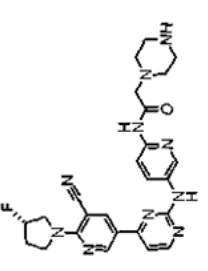
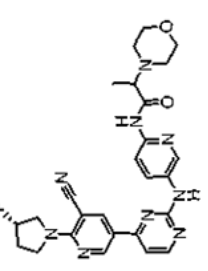
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-21	N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida	Procedimiento C; tR = 5,89 min; m/z 506 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-22	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-piridin-3-ilamino]pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,29 min; m/z 449 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-23	N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,36 min; m/z 545 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	FA
	DMX-24	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 4,97 min; m/z 460 (MH ⁺); sólido de color naranja	<15 nM	<15 nM	FA

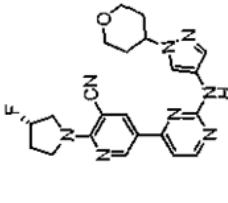
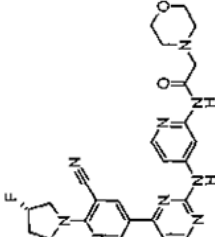
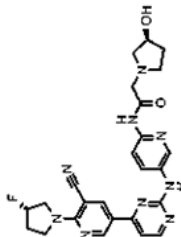
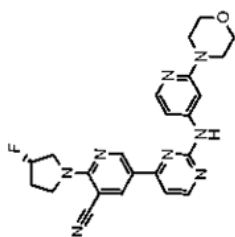
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-25*	3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinitrilo	Procedimiento D; tR = 4,92 min; m/z 446 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<30 nM	FA
	DMX-26*	2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinitrilo	Procedimiento D; tR = 4,55 min; m/z 458 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	FA
	DMX-27	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinitrilo	Procedimiento D; tR = 5,03 min; m/z 421 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-28	4-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	Procedimiento D; tR = 5,70 min; m/z 519 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<15 nM	FA

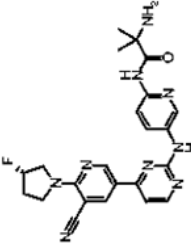
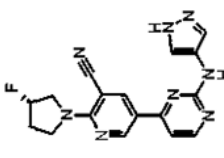
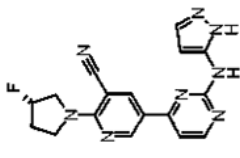
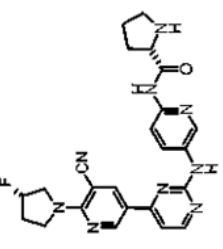
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-29**	N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,16 min; m/z 518 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	FA
	DMX-30	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-nicotthonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,17 min; m/z 460 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<15 nM	FA
	DMX-31*	N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-piperazin-1-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,26 min; m/z 503 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	FA
	DMX-32	N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-propionamida	Procedimiento D; tR = 6,04 min; m/z 518 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	FA

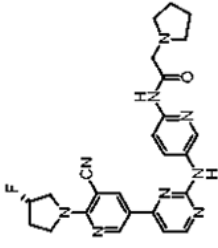
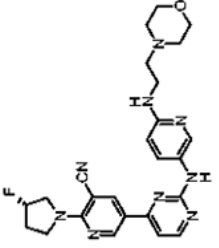
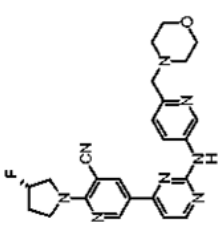
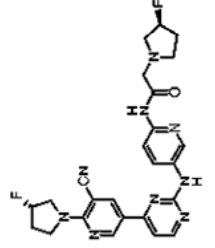
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-33	2-((S)-3 Fluoro-pirrolidin-1-yl)-5-(2-[1-(tetrahydro-piran-4-yl)-1H-pirazol-4-ilamino]pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 7,36 min; m/z 435 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-34	N-(4-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-yl)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-morfolin-4-il)-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,61 min; m/z 504 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	FA
	DMX-35	N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-yl)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-yl)-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,14 min; m/z 504 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<100 nM	FA
	DMX-61	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-yl)-5-[2-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,45 min; m/z 447 (MH ⁺); sólido de color blanco	<15 nM	<15 nM	Ninguna

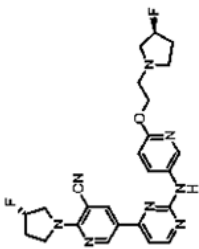
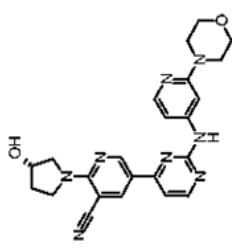
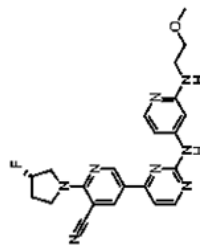
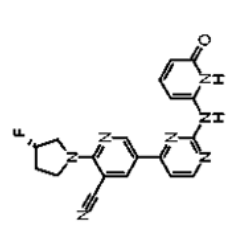
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-62*	2-Amino-N-(5-(4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-il)-2-metil-propionamida	Procedimiento D; tR = 5,35 min; m/z 462 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<100 nM	FA
	DMX-63†	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 6,84 min; m/z 351 (MH ⁺); sólido de color blanco	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-64*	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 6,54 min; m/z 351 (MH ⁺); sólido de color blanco	<100 nM	<1 μM	Ninguna
	DMX-65*	(5-(4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-il)-amida del ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico	Procedimiento D; tR = 5,28 min; m/z 474 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<100 nM	Ninguna

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-66	N-(5-{4-[5-Ciano-6-(S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-pirrolidina-1-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,21 min; m/z 488 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-67	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 4,56 min; m/z 490 (MH ⁺); sólido de color pardo	<15 nM	<30 nM	FA
	DMX-68	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,30 min; m/z 461 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<15 nM	FA
	DMX-69	N-(5-{4-[5-Ciano-6-(S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,52 min; m/z 506 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<100 nM	Ninguna

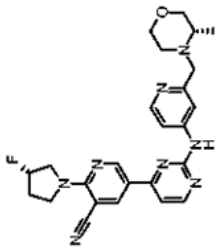
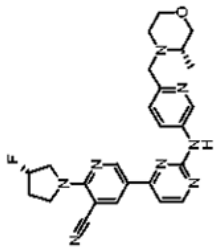
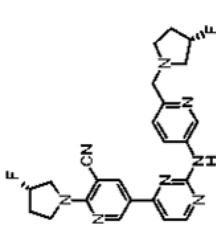
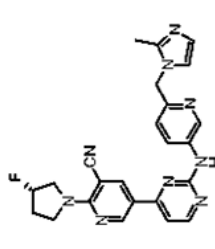
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-70	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-(6-[2-(S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]-etoxy]-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,45 min; m/z 493 (MH ⁺); sólido de color blanco	<100 nM	<100 nM	FA
	DMX-71	2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,22 min; m/z 445 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<30 nM	FA
	DMX-72	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,70 min; m/z 435 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-73	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 7,36 min; m/z 378 (MH ⁺); sólido de color crema	<1 μM	<1 μM	Ninguna

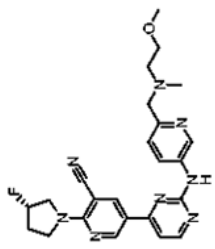
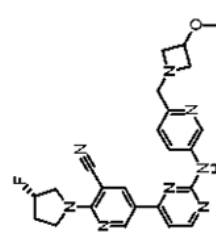
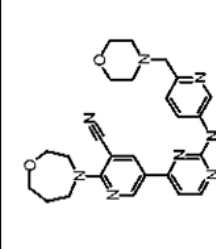
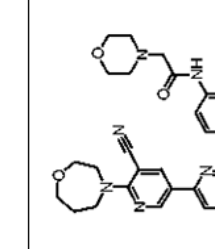
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-74	N-(5-(4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-N-metil-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,56 min; m/z 518 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	FA
	DMX-75	N-(5-(4-[5-Ciano-6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-N-metil-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,10 min; m/z 516 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<1 μM	<1 μM	FA
	DMX-76	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isindol-5-ilamino)pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,24 min; m/z 416 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<15 nM	FA
	DMX-77*	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-(6-[(2-metoxietilamino)-metil]-piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,43 min; m/z 449 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	TFA

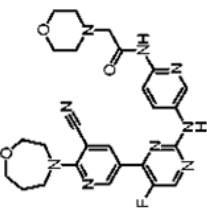
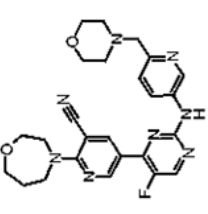
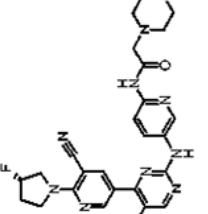
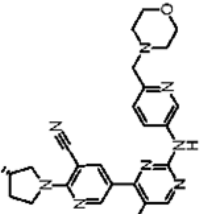
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-78	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[2-(S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil]-piridin-4-ilamino]-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,65 min; m/z 475 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-79	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[6-(S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil]-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,46 min; m/z 475 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-80	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-12-[6-(S)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,39 min; m/z 463 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<30 nM	FA
	DMX-81	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[6-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,38 min; m/z 456 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<30 nM	FA

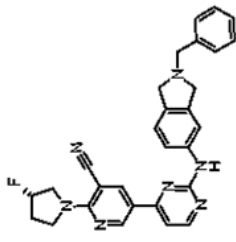
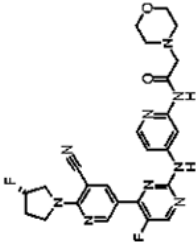
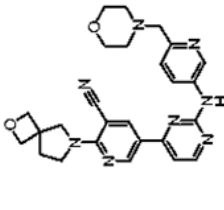
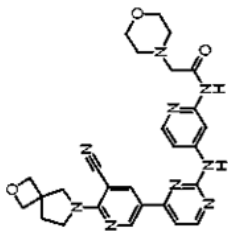
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-82	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-((2-metoxietil)-metilamino)-metil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,46 min; m/z 463 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	FA
	DMX-83	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[6-(3-metoxiazetidín-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,41 min; m/z 461 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-84	5-[2-(6-Morfolín-4-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-[1,4]oxazepan-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,34 min; m/z 473 (MH ⁺); sólido de color pardo	<100 nM	<100 nM	FA
	DMX-85	N-(5-[4-(5-Ciano-6-[1,4]oxazepan-4-il]-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolín-4-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 6,05 min; m/z 516 (MH ⁺); sólido de color pardo	<100 nM	<100 nM	FA

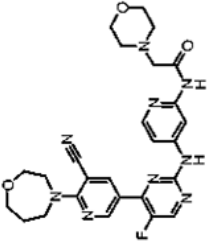
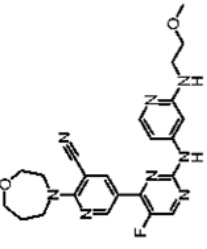
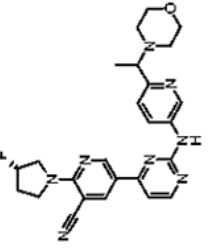
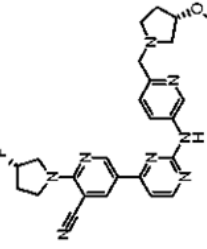
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-86	N-[4-(5-Ciano-6-[1,4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il]-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D: tR = 6,54 min; m/z 534 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 µM	<100 nM	FA
	DMX-87	5-[5-Fluoro-2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-[1,4]oxazepan-4-il-nicotinonitrilo	Procedimiento D: tR = 5,63 min; m/z 491 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	FA
	DMX-88	N-(5-[4-[5-Ciano-6-(S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D: tR = 6,57 min; m/z 522 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	FA
	DMX-89	5-[5-Fluoro-2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D: tR = 5,66 min; m/z 479 (MH ⁺); sólido de color naranja	<30 nM	<15 nM	FA

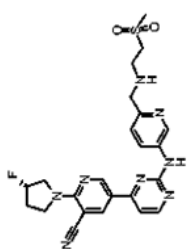
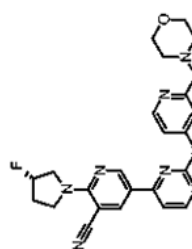
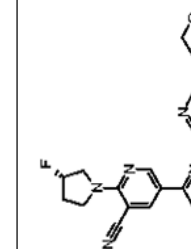
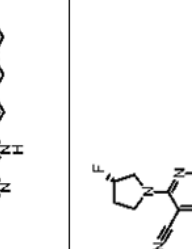
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-90	5-[2-(2-Bencil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo	MeOH-FA; tR = 2,36 min; m/z 492 (MH ⁺); sólido de color canela	ND	ND	Ninguna
	DMX-91	N-(4-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoropirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 6,16 min; m/z 452 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	FA
	DMX-92	5-[2-(6-Morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-2-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]oct-6-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,15 min; m/z 485 (MH ⁺); sólido de color pardo	<30 nM	<100 nM	FA
	DMX-93	N-(4-{4-[5-Ciano-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]oct-6-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,64 min; m/z 528 (MH ⁺); sólido de color beige	<100 nM	<100 nM	Ninguna

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-94	N-(4-[4-(5-Ciano-6-[1,4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D: tR = 6,30 min; m/z 534 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 µM	<100 nM	FA
	DMX-95	5-{5-Fluoro-2-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-[1,4]oxazepan-4-il-nicotinonitrilo	Procedimiento D: tR = 6,06 min; m/z 465 (MH ⁺); sólido de color crema	<1 µM	<100 nM	Ninguna
	DMX-96	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(1-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento D: tR = 5,49 min; m/z 475 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-97	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento D: tR = 5,74 min; m/z 475 (MH ⁺); sólido de color gris	<100 nM	<30 nM	Ninguna

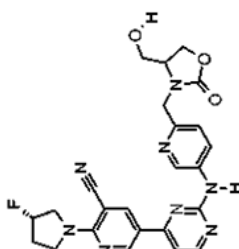
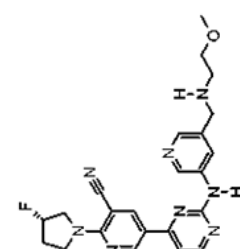
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-98*	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-{6-[(2-metanosulfonil-etilamino)-metil]-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,51 min; m/z 497 (MH ⁺); sólido de color pardo	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-99	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-morfolin-4-ilmetil-piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,75 min; m/z 461 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-100	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,60 min; m/z 461 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-101	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-ilamino}-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,71 min; m/z 435 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<30 nM	Ninguna

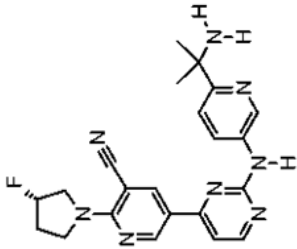
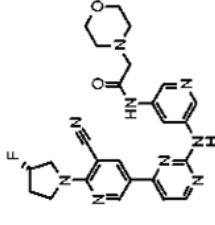
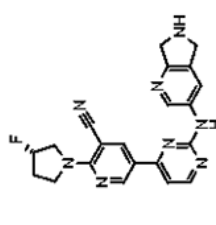
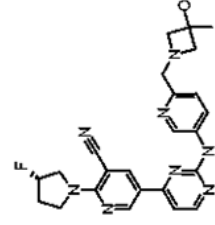
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-102	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-((6-[1,4]oxazepan-4-ilmetil)-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 6,19 min; m/z 474 (MH ⁺); sólido de color blanquecino	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-103	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-((6-[1,4]oxazepan-4-ilmetil)-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,64 min; m/z 475 (MH ⁺); sólido de color blanquecino	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-104	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-((6-[[2-hidroxi-etil]-metilamino]-metil)-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,52 min; m/z 449 (MH ⁺); sólido de color blanquecino	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-121	Éster de terc-butilo del ácido (5-{4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-ilmetil)-oxetan-3-il-carbámico	m/z 547 (MH ⁺)	ND	ND	Ninguna

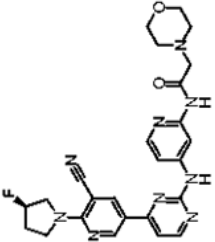
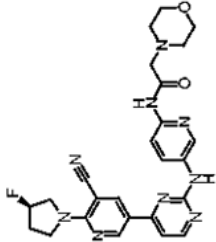
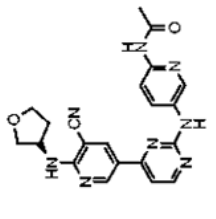
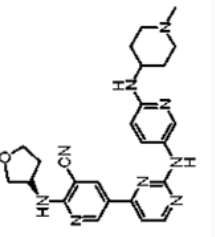
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-105††	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(4-hidroxi-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil]-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	<p>Procedimiento D: tR = 7,08 min; m/z 492 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (1H, s), 9,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,9 Hz),</p> <p>8,22 (1H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,48 (1H, d, J = 53,2 Hz), 5,22 (1H, s a), 4,58 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,35 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,31 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,15-3,92 (4H, m), 3,90-3,78 (2H, m), 3,64-3,56 (1H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 2,32-2,28 (2H, m); sólido de color pardo oscuro</p>	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-106	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-{5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo	<p>Procedimiento D: tR = 5,45 min; m/z 449 (MH⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (1H, s), 9,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,29 (1H, s a), 8,12 (1H, s a), 7,48 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,49 (1H, d, J = 52,2 Hz), 4,09-3,81 (4H, m), 3,76 (2H, s), 3,44-3,41 (3H, m), 3,22 (3H, s), 2,72-2,67 (2H, m), 2,17-2,15 (2H, m); sólido de color pardo claro</p>	<100 nM	<100 nM	Ninguna

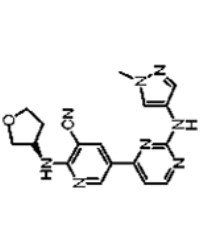
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-107*	5-{2-[6-(1-Amino-1-etil-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,86 min; m/z 419 (MH ⁺); sólido de color blanquecino	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-108	N-(5-{4-[5-Ciano-6-(S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,88 min; m/z 504 (MH ⁺); sólido de color blanco	<100 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-109*	5-[2-(6,7-Dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento E; tR = 7,39 min; m/z 403 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<100 nM	TFA
	DMX-110	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,56 min; m/z 461 (MH ⁺); sólido de color crema	<30 nM	<100 nM	Ninguna

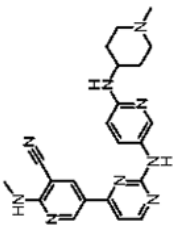
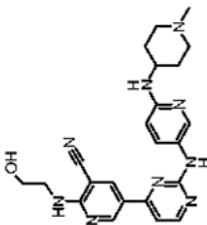
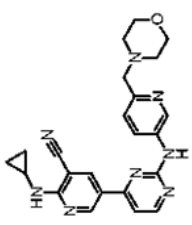
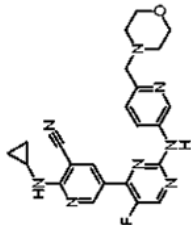
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-111	N-(4-{4-[5-Ciano-6-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 6,07 min; m/z 504 (MH ⁺); sólido de color crema	<30 nM	<15 nM	FA
	DMX-112	N-(5-{4-[5-Ciano-6-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 6,37 min; m/z 504 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<30 nM	FA
	DMX-113	N-[5-(4-{5-Ciano-6-[(R)-(tetrahydrofuran-3-il)amino]piridin-3-il}pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il]-acetamida	Procedimiento A; tR = 6,35 min; m/z 417 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<1 μM	<1 μM	Ninguna
	DMX-114	5-{2-[6-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)piridin-3-ilamino]pirimidin-4-il}-2-[(R)-(tetrahydrofuran-3-il)amino]nicotinonitrilo	Procedimiento A; tR = 3,41 min; m/z 472 (MH ⁺); sólido de color crema	<100 nM	<100 nM	FA

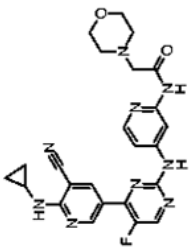
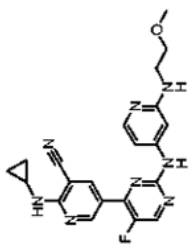
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-115	3-(4-{5-Ciano-6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-yl)amino]piridin-3-ilyl}pirimidin-2-il)amino)-N-(1-metil-piperidin-4-ilyl)-benzamida	Procedimiento A; tR = 4,73 min; m/z 499 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 µM	<1 µM	FA
	DMX-116	5-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-4-ilyl]-2-[(R)-(tetrahydro-furan-3-ilyl)amino]nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 7,07 min; m/z 363 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<1 µM	<1 µM	Ninguna
	DMX-117	3-(4-{5-Ciano-6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-ilyl)amino]piridin-3-ilyl}pirimidin-2-il)amino)-N-piperidin-4-ilyl-benzamida	Procedimiento C; tR = 5,36 min; m/z 485 (MH ⁺); sólido de color blanco	<1 µM	<1 µM	FA
	DMX-118	2-(2-Metoxi-etilamino)-5-{2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)piridin-3-ilyl]amino}pirimidin-4-ilyl-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 4,16 min; m/z 460 (MH ⁺); sólido de color canela	<1 µM	<1 µM	FA

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-119	2-Metilamino-5-[2-[6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-3-ilamino]pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 3,90 min; m/z 416 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 µM	<100 nM	FA
	DMX-120	2-(2-Hidroxi-etilamino)-5-[2-[6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-3-ilamino]pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 3,74 min; m/z 446 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 µM	<100 nM	FA
	DMX-122	2-Ciclopropilamino-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetilpiridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,11 min; m/z 429 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 µM	<100 nM	FA
	DMX-123	2-Ciclopropilamino-5-[5-fluoro-2-(6-morfolin-4-ilmetilpiridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,40 min; m/z 447 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 µM	<100 nM	FA

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-124	N-{4-[4-(5-Ciano-6-ciclopropilamino-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il}-2-morfolin-4-il-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,85 min; m/z 490 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 μM	<100 nM	FA
	DMX-125	2-Ciclopropilamino-5-{5-fluoro-2-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,91 min; m/z 421 (MH ⁺); sólido de color crema	<1 μM	<100 nM	Ninguna

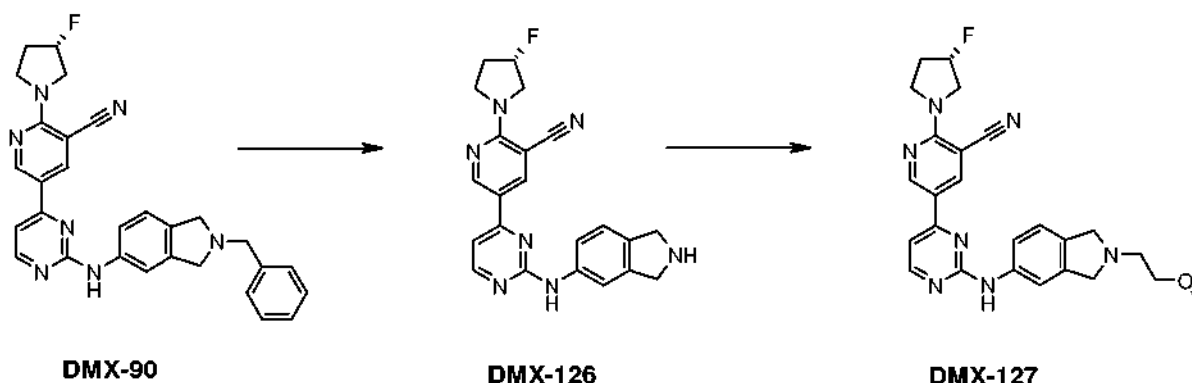
* La síntesis de estos ejemplos implicó una etapa de desprotección adicional para formar el compuesto diana que implicó por lo general la retirada del grupo Boc de una amina protegida como etapa final usando condiciones ácidas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

** La síntesis de este compuesto requirió que se protegiera el alcohol con un grupo TBDMS, que se pudo retirar a continuación como etapa final usando condiciones convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. Se puede encontrar una revisión de grupos protectores de alcoholes, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., (T. Greene y P. Wuts, Wiley-Interscience, 1999), pp. 17-245.

† La síntesis de este compuesto requirió que se protegiera el pirazol con un grupo THP, que se pudo retirar como etapa final por agitación con TFA en una mezcla de diclorometano y metanol.

†† **DMX-105** fue el producto mayoritario del intento de desprotección de Boc de **DMX-121**. A **DMX-121** (300 mg, en bruto, LCMS ~50 %) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado y EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para obtener **DMX-105** (15 mg). **DMX-121** se preparó usando la amina **A4-20**.

Además, se preparó una diversidad de compuestos a partir de **DMX-90**:



Ejemplo DMX-126: Síntesis de 5-[2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo

- 5 Se calentaron a reflujo **DMX-90** (112 mg, 0,23 mmol), formiato de amonio (100 mg, 1,6 mmol) y Pd/C (15 mg) en etanol (5 ml) durante 1 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (Biotage). El cartucho se lavó con 4 volúmenes de columna de metanol, y a continuación el producto deseado se eluyó con 3 volúmenes de columna de NH_3/MeOH 0,5 M. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa dirigida a masas. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color castaño (19 mg, 19 %); LCMS, $t_R = 5,29$ min (Procedimiento D), m/z 402 (MH^+).

Ejemplo DMX-127: 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[2-(2-metoxi-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-piridin-4-il]-nicotinonitrilo

- 15 Se calentaron a reflujo **DMX-90** (112 mg, 0,23 mmol), formiato de amonio (100 mg, 1,6 mmol) y Pd/C (15 mg) en etanol (5 ml) durante 1 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (Biotage). El cartucho se lavó con 4 volúmenes de columna de metanol, y a continuación el producto deseado se eluyó con 3 volúmenes de columna de NH_3/MeOH 0,5 M. El disolvente se evaporó para dar **DMX-126** en bruto (100 mg ~ 50 % puro por LCMS). Este se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadieron 2-bromoetil metil éter (24 μl , 0,26 mmol), K_2CO_3 (70 mg, 0,51 mmol) y KI (17 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h, período después del que se añadió una cantidad adicional de 2-bromoetil metil éter (24 μl , 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante un período adicional de 5 h. Después de esto la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con acetonitrilo. El filtrado se evaporó, el residuo en bruto se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa dirigida a masas. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (8 mg, 13 %); LCMS, $t_R = 5,40$ min (Procedimiento D), m/z 460 (MH^+).

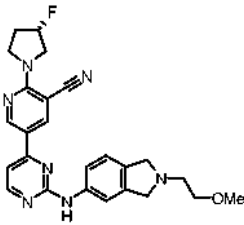
Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **DMX-90**:

25

Tabla II

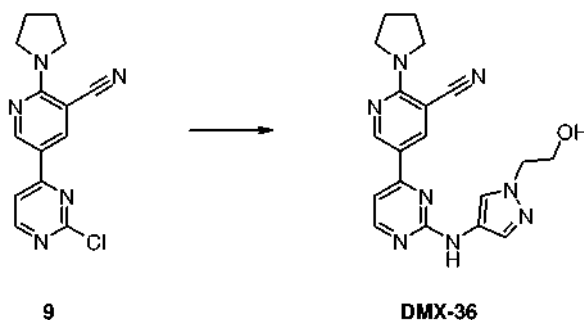
Estructura	Ej. n.º	Ej. n.º	Datos analíticos	Inhibición de IKK ϵ	Inhibición de TBK1	Sal
	DMX-126	5-[2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; $t_R = 5,29$ min; m/z 402 (MH^+); sólido de color pardo	<15 nM	<15 nM	FA

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Ej. n.º	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Sal
	DMX-127	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[2-(2-metoxi-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,40 min; m/z 460 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<15 nM	FA

Se sintetizaron otros compuestos de la invención a partir de los compuestos de fórmula (II) usando una reacción de tipo S_NAr entre, por ejemplo, el elemento constitutivo de 2-cloropirimidina apropiado y la amina requerida.

5 **Ejemplo DMX-36: Síntesis de 5-{2-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo**



10 Se disolvieron 5-(2-cloro-pirimidin-4-il)-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (**9**) (31 mg, 0,108 mmol) y 2-(4-amino-pirazol-1-il)-etanol (32 mg, 0,252 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (30 ml, 0,120 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C en un microondas (250 W, agitación) durante 90 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml). El producto en bruto se purificó dos veces mediante LC-MS preparativa en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y los disolventes se evaporaron al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (3,7 mg, 9 %); LCMS, tR = 7,43 min (Procedimiento C), m/z 377 (MH⁺).

15 El compuesto **9** se preparó usando la misma metodología descrita para el compuesto **8**.

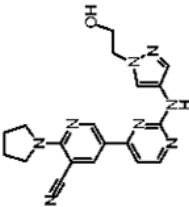
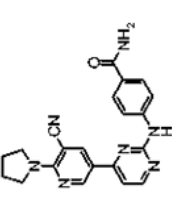
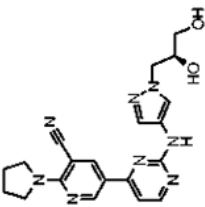
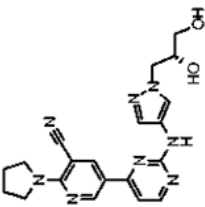
Se prepararon ejemplos alternativos de la invención usando condiciones similares. En algunos casos HCl 4 N en dioxano se pudo omitir de la reacción. Las reacciones se realizaron generalmente por calentamiento en un microondas a 120 - 140 °C durante hasta 2 horas.

20 Además de la purificación mediante LC-MS preparativa en fase inversa algunos compuestos se purificaron además por carga en un cartucho de SCX-2 (Biotage), lavado con hasta seis 6 volúmenes de columna de MeOH y a continuación elución con NH₃-MeOH 0,5 M o NH₃-MeOH 2 M, seguido de evaporación del disolvente.


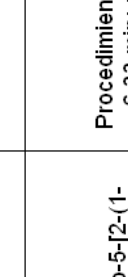
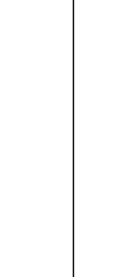
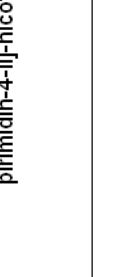
Alternativamente, el compuesto final se puede purificar mediante trituración con un disolvente o disolventes adecuados.

Los siguientes compuestos se prepararon usando esta ruta:

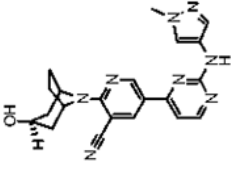
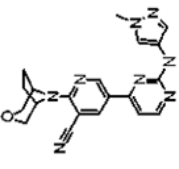
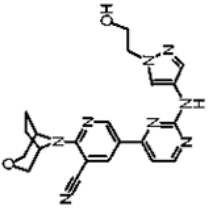
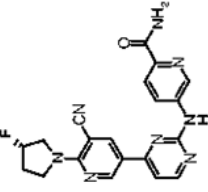
Tabla III

Estructura	Ej. n.º	Datos analíticos	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-36	5-{2-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 7,43 min; m/z 377 (MH+); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-37	4-[4-(5-Ciano-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida	Procedimiento X; tR = 2,71 min; m/z 386 (MH+); sólido de color blanquecino	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-38	5-{2-[1-(S)-2,3-Dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-ilamino]pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 7,29 min; m/z 407 (MH+); sólido de color amarillo	<100 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-39	5-{2-[1-(R)-2,3-Dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-ilamino]pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo	Procedimiento C; tR = 7,27 min; m/z 407 (MH+); sólido de color amarillo	<30 nM	<15 nM	Ninguna

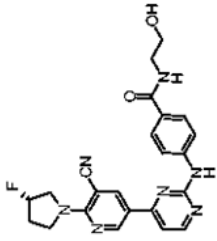
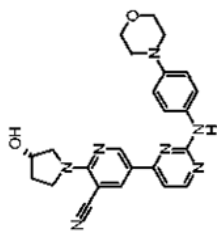
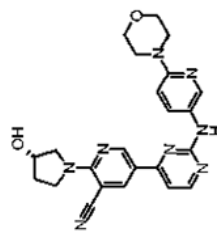
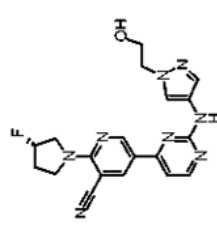
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Datos analíticos	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-40†	Ácido (R)-1-β-ciano-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il]-pirrolidina-2-carboxílico	Procedimiento D; tR = 6,77 min; m/z 391 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<9 μM	<1 μM	Ninguna
	DMX-41†	(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido (R)-1-β-ciano-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il]-pirrolidina-2-carboxílico	Procedimiento D; tR = 6,33 min; m/z 470 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<1 μM	<100 nM	Ninguna
	DMX-42	2-((S)-2-Ciano-pirrolidin-1-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 6,75 min; m/z 372 (MH ⁺); sólido de color pardo pálido	<1 μM	<100 nM	Ninguna
	DMX-43†	Amida del ácido (R)-1-β-ciano-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il]-pirrolidina-2-carboxílico	Procedimiento D; tR = 6,03 min; m/z 390 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	Ninguna

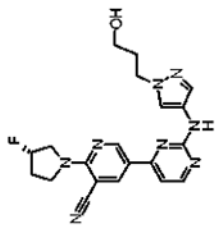
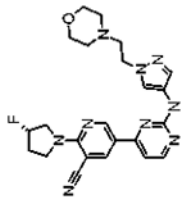
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Datos analíticos	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-44	2-(3-Hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 7,22 min; m/z 403 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-45	5-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 7,40 min; m/z 389 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-46	5-{2-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 6,95 min; m/z 419 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<1 µM	<100 nM	Ninguna
	DMX-47	Amida del ácido 5-{4-[5-Ciano-6-(S)-3-fluoro-pirolidin-1-il]-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-carboxílico	Procedimiento D; tR = 7,18 min; m/z 405 (MH ⁺); sólido de color canela	<30 nM	<30 nM	Ninguna

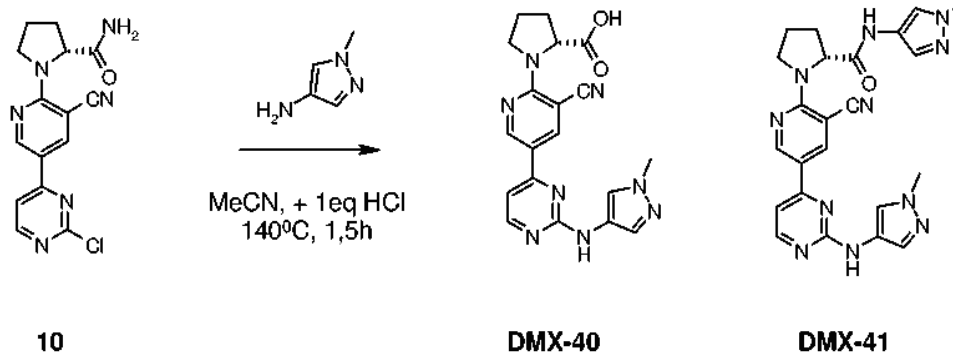
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Datos analíticos	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-48	4-(4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	Procedimiento D; IR = 7,10 min; m/z 448 (MH ⁺); sólido de color blanquecino	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-49	2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; IR = 6,89 min; m/z 444 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-50	2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; IR = 5,61 min; m/z 445 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-51	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; IR = 6,67 min; m/z 395 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	Ninguna

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Datos analíticos	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-52	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 6,89 min; m/z 409 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-53	2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 4,99 min; m/z 464 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	FA

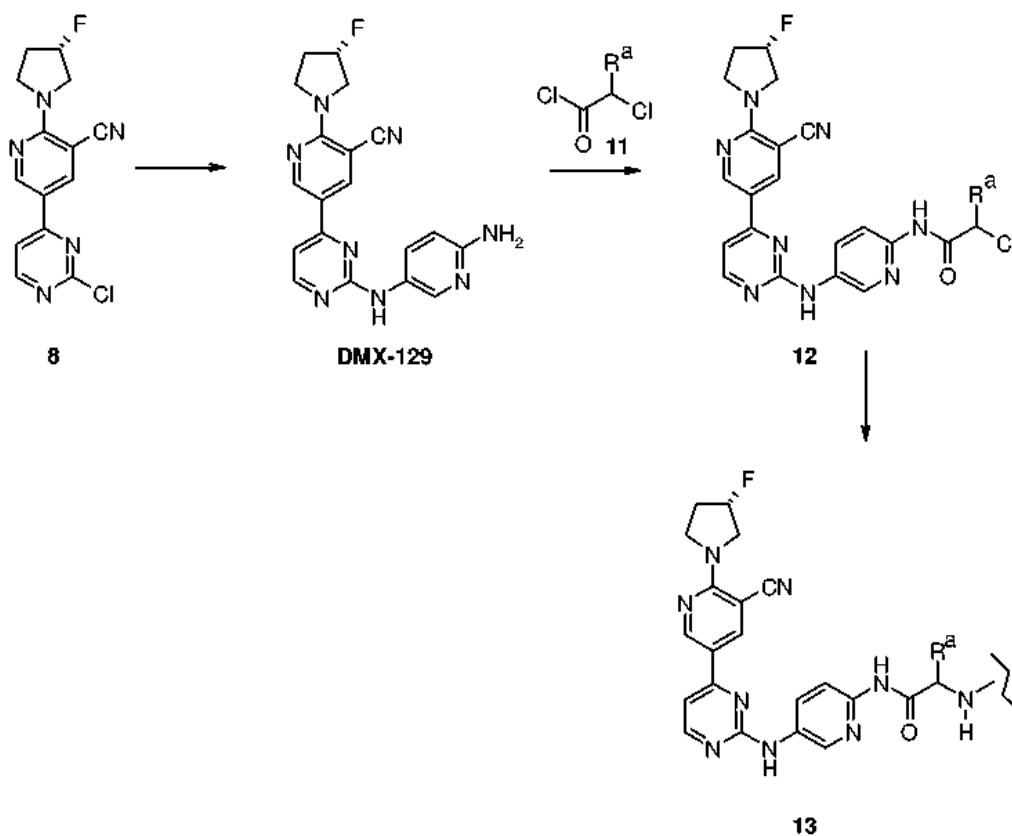
† DMX-40 y DMX-41 fueron los productos mayoritarios de la reacción del compuesto **10** con 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina en presencia de 1 eq. de HCl. En ausencia de HCl, el producto mayoritario fue DMX-43.



En algunos, los casos compuestos de fórmula la necesitaron variaciones en la secuencia de las etapas sintéticas.

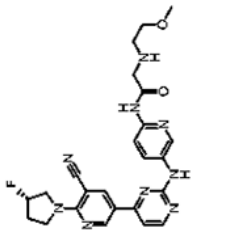
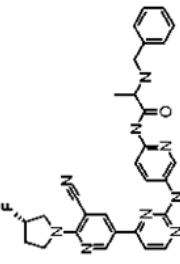
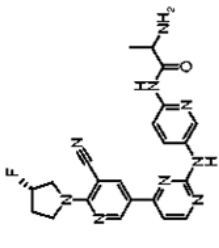
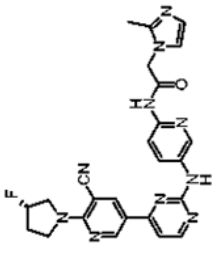
Por ejemplo, algunos compuestos de estructura general **13** se prepararon a través del compuesto intermedio **8** por reacción con 2,5-diaminopiridina usando las condiciones de Buchwald-Hartwig seguido de reacción con un cloruro de cloroacetilo apropiado, seguido de desplazamiento con una amina adecuada usando condiciones de literatura convencionales conocidas por los expertos en la materia.

5

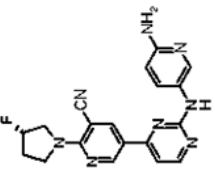


Los compuestos preparados mediante esta ruta incluyen:

Tabla IV

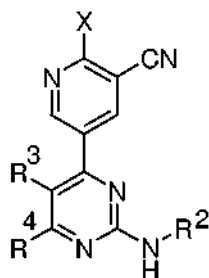
Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-54	N-(5-(4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-2-(2-metoxietilamino)acetamida	Procedimiento D: tR = 5,20 min; m/z 492 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-55	2-Bencilamino-N-(5-(4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-propanamida	Procedimiento D: tR = 5,89 min; m/z 538 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	FA
	DMX-56*	2-Amino-N-(5-(4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-propanamida	Procedimiento D: tR = 5,19 min; m/z 448 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<100 nM	FA
	DMX-128	N-(5-(4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-2-(2-metilimidazol-1-il)-acetamida	Procedimiento D: tR = 5,43 min; m/z 499 (MH ⁺); sólido de color rosa	<30 nM	<30 nM	FA

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-129	5-[2-(6-Amino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D: tR = 4,98 min; m/z 499 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<30 nM	Ninguna

* DMX-56 se preparó a partir de DMX-55 a través de hidrogenación del grupo bencilo usando condiciones conocidas por los expertos en la materia. Se puede encontrar una revisión de los protectores de grupos amina, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., (T. Greene y P. Wuts, Wiley-Interscience, 1999), pp. 494-653.

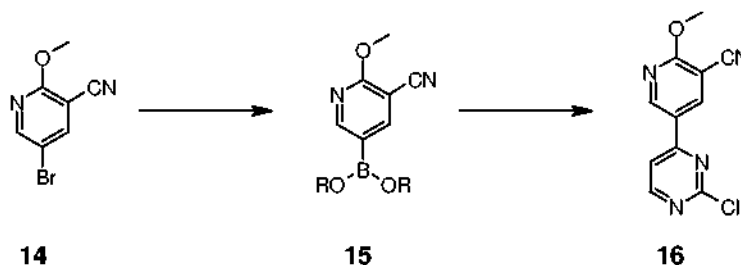
Se sintetizaron otros compuestos de la invención a partir de los compuestos de fórmula (XI), en la que X = cloro, usando una reacción de tipo S_NAr.



XI

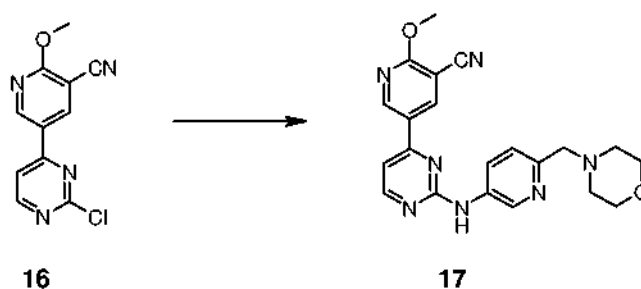
5 **Ejemplo DMX-130 Síntesis de 2-(1-(3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il)-pirrolidin-2-il)-acetamida**

5-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo (**16**)



A una solución en agitación de 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo (10 g, 46,9 mmol) y bis(pinacolato)diboro (17,9 g, 70,4 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se añadió acetato potásico (13,8 g, 140,8 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó con argón, se añadió Pd(dppf)Cl₂ y la mezcla se desoxigenó durante un período adicional de 20 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (100 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener una mezcla en bruto que contenía aproximadamente una mezcla 1:1 de éster borónico y ácido borónico (12 g). El material en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió 2,4 dicloropirimidina (8,4 g, 56,2 mmol) seguido de una solución carbonato sódico (17,9 g, 168,5 mmol) en agua (25 ml). La mezcla de reacción se desoxigenó con gas argón, se añadió Pd(PPh₃)₄ y se desoxigenó de nuevo durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-200), eluyendo con 30 % de EtOAc/éter de pet. para obtener el compuesto deseado (6 g, 51 % (en dos etapas)) en forma de un sólido de color blanco; fR: 0,3 (40 % de EtOAc/éter de pet.); (m/z): 247[M+1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,89 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,21 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,04 (3H, s).

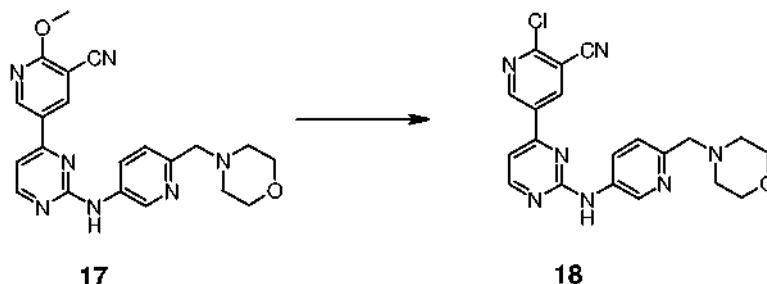
2-*Metoxi-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo (17)*



25 A una solución en agitación de 5-(2-cloro-pirimidin-4-il)-2-metoxi-nicotinonitrilo (2 g, 8,13 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadieron el compuesto **16** (1,7 g, 8,9 mmol), carbonato de cesio (5,3 g, 16,3 mmol) y DavePhos (0,31 g, 0,8 mmol), la solución resultante se desoxigenó con gas argón. Se añadió Pd₂(dba)₃(0,37 g, 0,4 mmol) a la mezcla

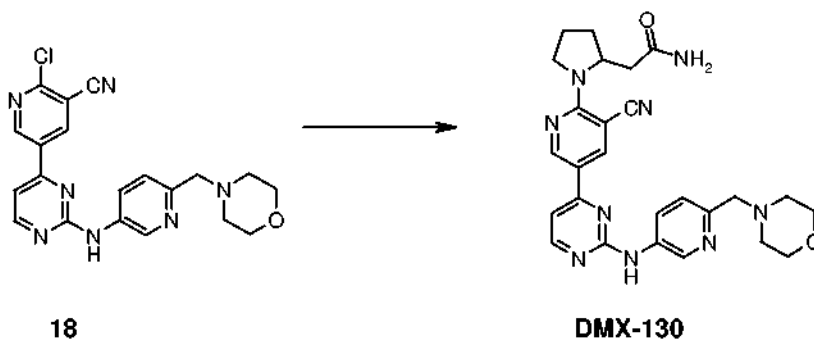
anterior, y se desoxigenó de nuevo durante otros 15 min antes de calentar a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-200), eluyendo con 3 % de MeOH/CHCl₃ para obtener el compuesto **17** (1,5 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. fR: 0,3 (10 % de MeOH/CHCl₃); (*m/z*): 404 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,04 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 8,55 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,52 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,20-8,17 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,23 (1H, a), 7,12 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 4,15 (3H, s), 3,75 (4H, t, *J* = 4,4 Hz), 3,65 (2H, s), 2,54-2,53 (4H, m).

2-Cloro-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo (**18**)



Una mezcla del compuesto **17** (1,5 g, 3,7 mmol) y fosforodichloridato de fenilo (5 ml) se calentó a 130 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua fría (10 ml), se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por trituración con EtOAc para obtener **18** (0,7 g, 46 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. fR: 0,5 (10 % de MeOH/DCM); (*m/z*): 408 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,01 (1H, s), 9,40 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 9,11 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,85 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,70 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,21-8,18 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 7,40 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,59-3,54 (6H, m), 2,46-2,41 (4H, m).

2-(1-{3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-2-il)-acetamida (**DMX-130**)



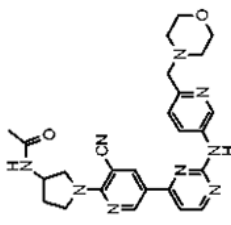
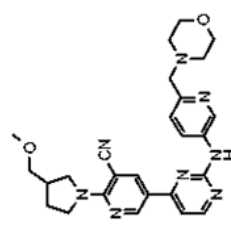
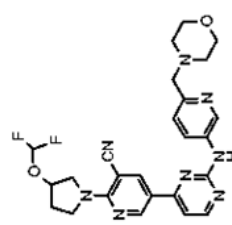
A una solución del compuesto **18** (100 mg, 0,24 mmol) en EtOH (5 ml) se añadieron 2-(pirrolidin-2-il)acetamida-HCl (160 mg, 1,22 mmol) y DIPEA (0,22 ml, 1,22 mmol) a ta y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró hasta la mitad de su volumen y se trituró con *n*-pentano, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener DMX-130 (80 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. fR: 0,4 (10 % de MeOH/CHCl₃); (*m/z*): 499,8 [M+1]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,77 (1H, s), 9,13 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,87 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,66 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 8,50 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,16 (1H, dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz), 7,46 (1H, d, *J* = 5,7 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,30 (1H, a), 6,84 (1H, a), 4,74 (1H, a), 3,97 (1H, a), 3,80-3,76 (1H, a), 3,59-3,53 (6H, m), 2,76-2,70 (1H, m), 2,40 (4H, a), 2,23-2,15 (1H, m), 2,10-2,98 (3H, m), 1,86-1,84 (1H, m).

Los siguientes compuestos se prepararon a través de esta ruta:

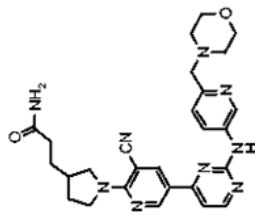
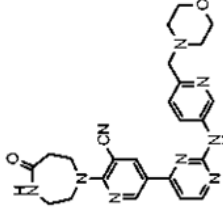
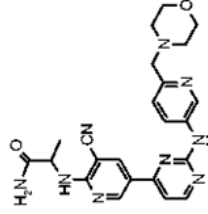
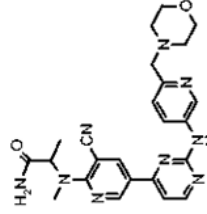
Tabla V

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-130	N-(1-(3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il)-pirrolidin-2-il)-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,39 min; m/z 514 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<1 μM	<1 μM	Ninguna
	DMX-131	2-(1-(3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il)-pirrolidin-2-il)-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,24 min; m/z 500 (MH ⁺); sólido de color crema	<30 nM	<30 nM	Ninguna
	DMX-158	2-(1-(3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,17 min; m/z 500 (MH ⁺); sólido de color crema	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-159	2-(2-Metil-morfolin-4-il)-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,75 min; m/z 473 (MH ⁺); sólido de color crema	<1 μM	<1 μM	Ninguna

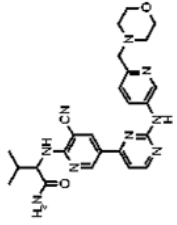
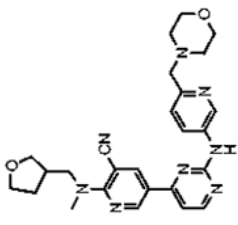
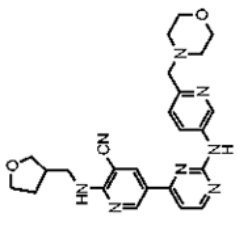
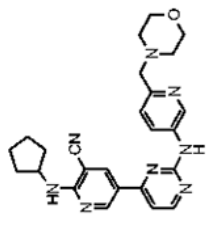
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-132	N-(1-(3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-acetamida	Procedimiento D; tR = 5,03 min; m/z 499 (MH ⁺); sólido de color crema	<1 µM	<1 µM	Ninguna
	DMX-160	2-(3-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,89 min; m/z 487 (MH ⁺); sólido de color crema	<100 nM	<1 µM	Ninguna
	DMX-161	2-(3-Difluorometoxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,90 min; m/z 509 (MH ⁺); sólido de color crema	<30 nM	<100 nM	Ninguna

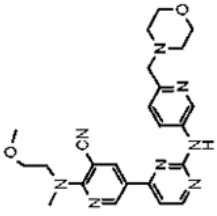
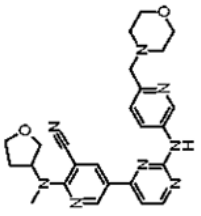
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-162	3-(1-(3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il)-propionamida	Procedimiento D; tR = 5,41 min; m/z 514 (MH ⁺); sólido de color crema	<30 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-133	5-[2-(6-Morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 4,91 min; m/z 486 (MH ⁺); sólido de color crema	<1 µM	<1 µM	Ninguna
	DMX-134	2-(3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilamino)-propionamida	Procedimiento D; tR = 4,73 min; m/z 460 (MH ⁺); sólido de color crema	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-135	2-(3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il)-metil-amino)-propionamida	Procedimiento D; tR = 5,02 min; m/z 474 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	Ninguna

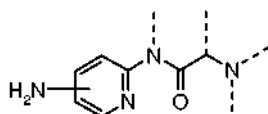
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-136	2-{3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilamino}-3-metil-butiramida	Procedimiento D; tR = 5,41 min; m/z 488 (MH ⁺); sólido de color pardo	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-137	2-[Metil-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,65 min; m/z 487 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 μM	<1 μM	Ninguna
	DMX-138	5-[2-(6-Morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,30 min; m/z 473 (MH ⁺); sólido de color crema	<1 μM	<100 nM	Ninguna
	DMX-139	2-Ciclopentilamino-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 6,17 min; m/z 457 (MH ⁺); sólido de color pardo	<100 nM	<100 nM	Ninguna

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-140	2-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,50 min; m/z 461 (MH ⁺); sólido de color pardo	<1 μM	<1 μM	Ninguna
	DMX-163	2-[Metil-(tetrahidro-furan-3-il)-amino]-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo	Procedimiento D; tR = 5,51 min; m/z 473 (MH ⁺); sólido de color pardo	<100 nM	<100 nM	Ninguna

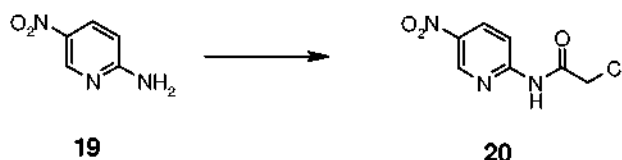
Una diversidad de las aminas requeridas usadas para las reacciones de tipo Buchwald o S_NAr requirió sintetizarse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado.

**A1**

5 Las aminas de fórmula **A1** en las que la línea discontinua representa un enlace opcional a un átomo de carbono se prepararon a través de las siguientes rutas:

Ejemplo: N-(5-Amino-piridin-2-il)-2-piperidin-1-il-acetamida (A1-1)

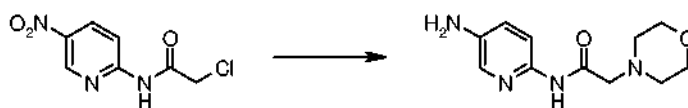
2-Cloro-N-(5-nitro-piridin-2-il)-acetamida (**20**)

**19****20**

10 Se disolvió 2-amino-5-nitropiridina (**19**) (4,0 g, 28,8 mmol) en THF (300 ml). Se añadió TEA (12,0 ml, 86,1 mmol) y la mezcla en agitación se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (7,0 ml, 87,9 mmol). La solución en agitación se dejó calentar a ta y a continuación se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (50 ml), a continuación se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío.

15 Aproximadamente la mitad del producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage SP1) eluyendo con isohexano → 30 % de EtOAc-isohexano, combinando el material en bruto con este producto purificado. El material combinado se trituró con EtOAc-isohexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (3,6 g, 58 %); fR: 0,45 (3:1 isohexano-EtOAc).

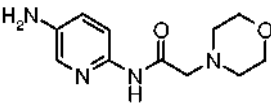
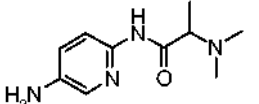
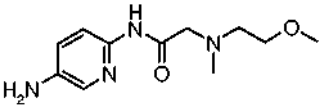
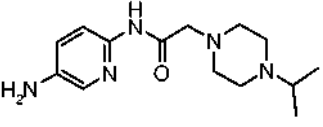
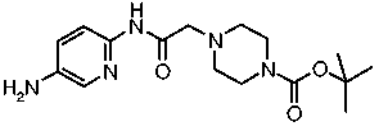
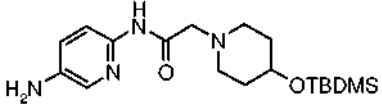
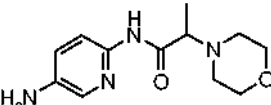
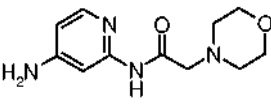
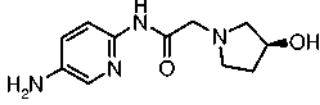
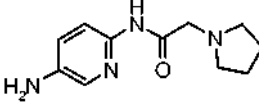
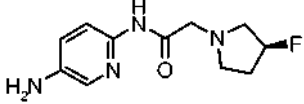
N-(5-Amino-piridin-2-il)-2-piperidin-1-il-acetamida (**A1-1**)

**20****A1-1**

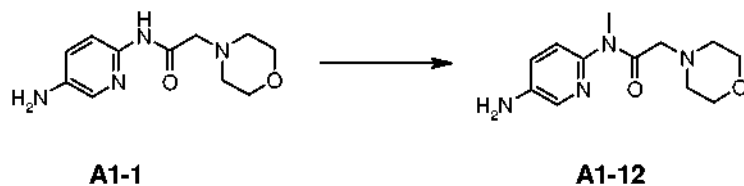
20 Se disolvió el compuesto **20** (3,0 g, 13,9 mmol) en THF (100 ml). Se añadió morfolina (20 ml, 229 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Se añadieron DCM (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (200 ml) y se añadieron Pd al 10 %/C (húmedo, ~ 300 mg) seguido de formiato de amonio (880 mg, 14,0 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de Celite, lavando el precipitado con EtOAc. El filtrado recogido se diluyó con solución saturada de bicarbonato de amonio (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trituró con EtOAc-isohexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,1 g, 63 %); (*m/z*): 237 [MH]⁺.

25

30 Las siguientes aminas se prepararon usando este enfoque:

Estructura	Ej. n.º
	A1-1
	A1-2
	A1-3
	A1-4
	A1-5
	A1-6
	A1-7
	A1-8
	A1-9
	A1-10
	A1-11

La amina **A1-1** también se usó para sintetizar amina **A1-12**

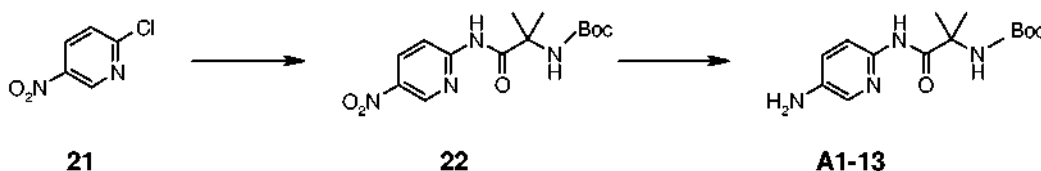


N-(5-Amino-piridin-2-il)-*N*-metil-2-morfolin-4-il-acetamida (**A1-12**)

5 A una solución de **A1-1** (150 mg, 0,64 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió yoduro de metilo (50 μ l, 0,80 mmol) y terc-butóxido potásico (100 mg, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este período de tiempo se añadió una cantidad adicional de yoduro de metilo (50 μ l, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este período de tiempo la mezcla de reacción se evaporó y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (87 mg, 55 %); LCMS, tR = 1,47 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 251 (MH⁺).

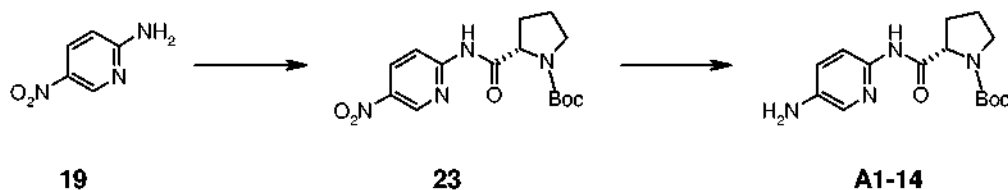
Otras aminas que contenían la fórmula general A1 que se prepararon usando química alternativa incluyen:

Ejemplo A1-13: Éster de terc-butilo del ácido [1-(5-amino-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-carbámico

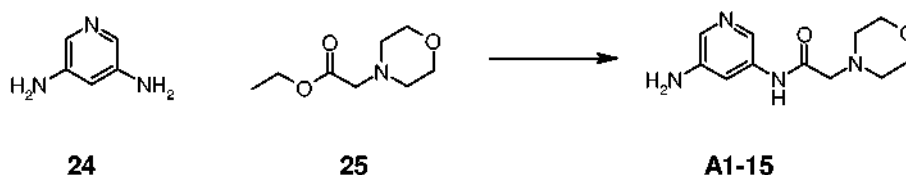


15 Se desoxigenaron 2-cloro-5-nitropiridina (**21**) (100 mg, 0,63 mmol), Pd₂(dba)₃ (29 mg, 0,03 mmol), Dave-Phos (25 mg, 0,06 mmol), éster de terc-butilo del ácido 1-carbamoil-1-metil-etil-carbámico (141 mg, 0,70 mmol) y terc-butóxido sódico (91 mg, 0,95 mmol) en 1,4 dioxano (4 ml) durante 10 min haciendo burbujear nitrógeno a través de la mezcla. A continuación, la mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 min. Este procedimiento se repitió una segunda vez con una cantidad adicional de 100 mg de 2-cloro-5-nitropiridina. Las mezclas de reacción se combinaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con un 0-40 % de acetato de etilo/isohexano. Las fracciones que contenían **22** se combinaron y se evaporaron y se añadieron a Pd/C (10 mg) en etanol (5 ml) seguido de formiato de amonio (99 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, y a continuación se filtró a través de Celite, lavando con etanol para retirar los residuos de Pd/C. El filtrado se evaporó para dar **A1-13** en forma de un aceite de color amarillo pálido (80 mg, 21 %); LCMS, tR = 1,80 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 294 (MH⁺).

25 **Ejemplo A1-14: Éster de terc-butilo del ácido (S)-2-(5-amino-piridin-2-ilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico**

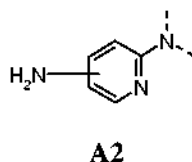


30 A una solución de prolina protegida con Boc (1 g, 4,7 mmol) en THF (20 ml) se añadió trietilamina (0,63 ml, 4,7 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente cloroformiato de etilo (0,45 ml, 4,65 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. A continuación se añadió 2-amino-5-nitropiridina (646 mg, 4,7 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 1 h y a continuación se dejó calentar a ta y se agitó durante 20 h. Después de este período de tiempo la reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 h. Después de la finalización de la reacción monitoriza por TLC la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con solución de NH₄Cl (50 ml) y solución salina saturada (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc: Hexano (1:9) para dar A1-14 (300 mg, 20 %); m/z 307 (MH⁺).

Ejemplo A1-15: N-(5-Amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-acetamida

5 A una solución en agitación de piridina-3,5-diamina (**24**) (1,5 g, 17,4 mmol) y éster de etilo del ácido morfolin-4-il-acético (**25**) (1,5 g, 8,6 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (17,4 ml, 34,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró; el residuo se disolvió en agua y se extrajo con un 10 % de MeOH/CHCl₃ (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluyendo con un 5 % de MeOH/CHCl₃) para dar A1-15 (600 mg, 40 %) en forma de un sólido; el compuesto contiene impureza de diamida y se usó como tal en la siguiente etapa. Se purificaron adicionalmente 50 mg del compuesto anterior por HPLC preparativa con fines analíticos y se obtuvieron 10 mg del compuesto **A1-15** en forma de un sólido de color blanco. *fR*: 0,4 (10 % de MeOH/CHCl₃); (*m/z*): 237 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (1H, s a), 7,84 (2H, m), 7,78-7,77 (1H, m), 3,78 (4H, t, *J* = 4,4 Hz), 3,74 (2H, s a), 3,14 (2H, s), 2,62 (4H, t, *J* = 4,4 Hz).

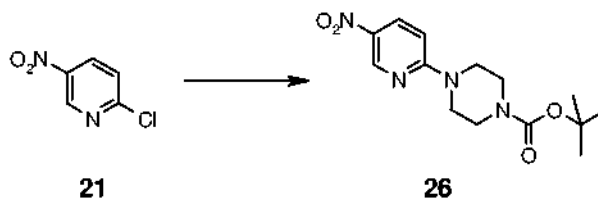
10



15 Las aminas de fórmula **A2** en las que la línea discontinua representa un enlace opcional a un átomo de carbono se prepararon mediante las siguientes rutas:

Ejemplo A2-1: Éster de *tert*-butilo del ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazina-1-carboxílico

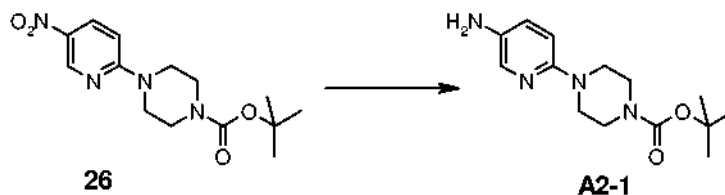
*Éster de *tert*-butilo del ácido 4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina-1-carboxílico (26)*



20 Se disolvieron 5-nitro-2-cloropiridina (**21**) (350 mg, 2,21 mmol) y 1-Boc-piperazina (430 mg, 2,31 mmol) en MeCN (3,6 ml). Se añadió TEA (400 µl, 2,87 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C en un microondas (250 W, con agitación) durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM (75 ml). La solución se lavó con HCl 0,5 N (2 x 20 ml) y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (40 ml), a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (646 mg, 95 %); LCMS, tR = 2,97 min (procedimiento MeOH-FA), *m/z* 309 (MH⁺).

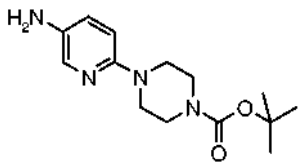
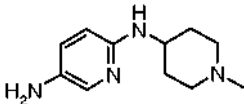
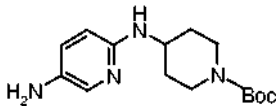
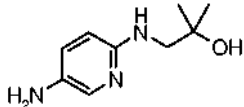
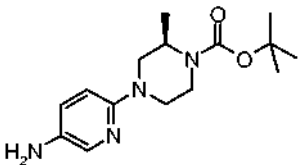
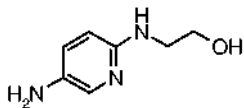
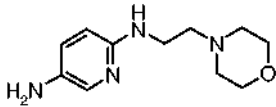
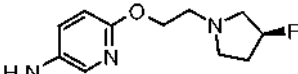
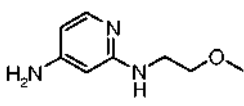
25

*Éster de *tert*-butilo del ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazina-1-carboxílico (A2-1)*

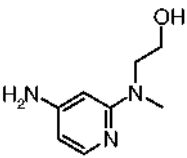


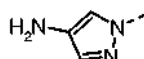
5 Se disolvieron el compuesto **26** (646 mg, 2,10 mmol) y formiato de amonio (661 mg, 10,5 mmol) en EtOH (20 ml). Se añadió Pd al 10 %/C (22 mg, 0,207 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite, lavando el precipitado con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con HCl 0,5 N (2 x 20 ml), solución salina saturada (20 ml), a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar **A2-1** en forma de un sólido de color púrpura (458 mg, 79 %); LCMS, t_R = 1,51 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 279 (MH⁺).

Las siguientes aminas se prepararon usando este enfoque:

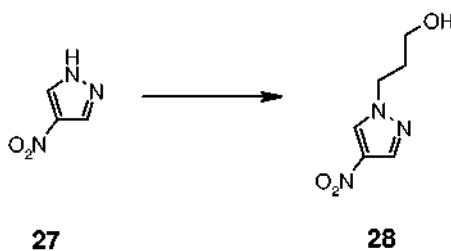
Estructura	Ej. n.º
	A2-1
	A2-2
	A2-3
	A2-4
	A2-5
	A2-6
	A2-7
	A2-8 [†]
	A2-9

(continuación)

Estructura	Ej. n.º
	A2-10
† El desplazamiento con alcohol se realizó usando hidruro sódico en THF.	

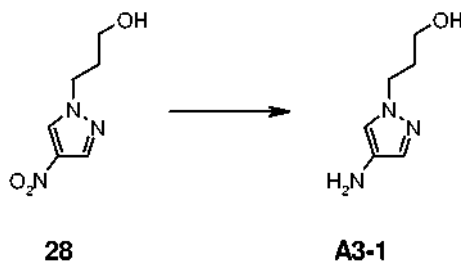
**A3**

5 Las aminas de fórmula **A3** en las que la línea discontinua representa un enlace a un átomo de carbono se prepararon a través de las siguientes rutas:

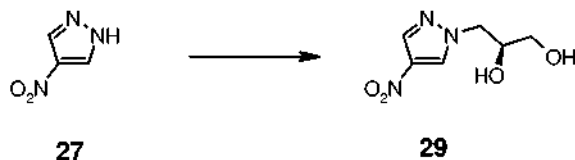
Ejemplo A3-1: 3-(4-Amino-pirazol-1-il)-propan-1-ol3-(4-Nitro-pirazol-1-il)-propan-1-ol (**28**)

10 A una solución en agitación de 4-nitro-1H-pirazol (**27**) (1,0 g, 8,9 mmol) en MeCN (15 ml) se añadieron K₂CO₃ (1,8 g, 13,2 mmol) y 3-bromo-propanol (880 µl, 9,7 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 6 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre H₂O (15 ml) y EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,41 g, 93 %); LCMS, t_R = 1,31 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 172 (MH⁺).

15 3-(4-Amino-pirazol-1-il)-propan-1-ol (**A3-1**)

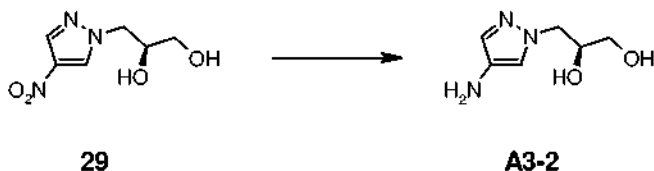


20 Se disolvió 3-(4-nitro-pirazol-1-il)-propan-1-ol (1,41 g, 8,23 mmol) en MeOH (15 ml). Se añadió Pd/C (0,532 g, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo/pardo (1,18 g, 100 %); LCMS, t_R = 0,31 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 142 (MH⁺).

Ejemplo A3-2: (S)-3-(4-Amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol*(S)-3-(4-Nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (29)*

5 Se calentaron 3-nitro-1-H-pirazol (**27**) (600 mg, 5,3 mmol), (S)-glicidol (702 ml, 10,6 mmol) y K₂CO₃ (1,1 g, 8,0 mmol) en acetonitrilo (7 ml) en un microondas a 100 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con acetato de etilo (10 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite en bruto. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con un gradiente de un 70 % de acetato de etilo/iso-hexano a acetato de etilo, para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 18 %); LCMS, tR = 0,98 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 188 (MH⁺).

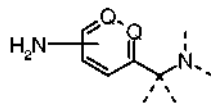
10

(S)-3-(4-Amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol

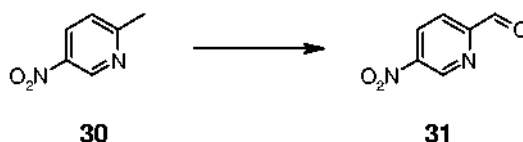
15 Se agitaron (S)-3-(4-nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (**29**) (180 mg, 1,0 mmol) y Pd/C al 10 % (116 mg) en metanol (20 ml) en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró posteriormente a través de Celite y se concentró para dar **A3-2** (160 mg, 100 %); LCMS, tR = 0,28 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 158 (MH⁺).

Se prepararon las siguientes aminas a través de esta ruta:

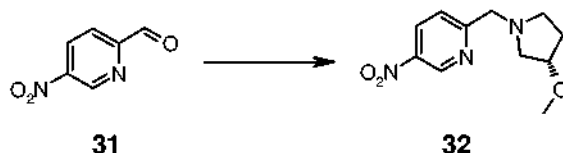
Estructura	Ej. n.º
	A3-2
	A3-3

**A4**

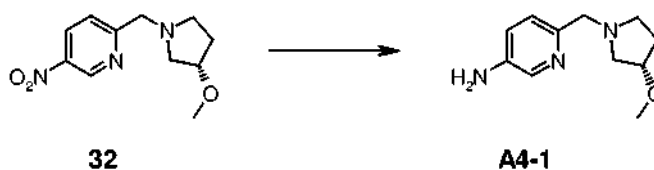
20 Las aminas de fórmula A4 en las que la línea discontinua representa un enlace opcional a un átomo de carbono y Q es CH o N se prepararon a través de las siguientes rutas:

Ejemplo A4-1: 6-((S)-3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina*5-Nitro-piridina-2-carbaldehído (31)*

5 A una solución en agitación del compuesto 2-metil-5-nitropiridina (**30**) (10 g, 72,5 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se añadió SeO₂ (9,5 g, 87,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se diluyó con agua (100 ml), el precipitado resultante se separó por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **31** (6,4 g, 58 %) en forma de un sólido de color pardo. fR: 0,7 (30 % de EtOAc/éter de pet.); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,18 (1H, s), 9,59 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,68-8,65 (1H, m), 8,16 (1H, d, *J* = 8,4 Hz).

2-((S)-3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-5-nitro-piridina (32)

15 A una solución en agitación de **31** (0,4 g, 2,6 mmol) y (S)-3-metoxi-pirrolidina (0,4 g, 3,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido acético (0,01 ml, 0,25 mmol). Después de 30 minutos, se añadió a la mezcla anterior triacetoxiborohidruro sódico (1,1 g, 5,3 mmol) y se agitó a ta durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se trató con solución saturada de NaHCO₃ para obtener un pH ~8 y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un 2 % de MeOH/DCM para proporcionar **32** (0,25 g, 40 %) en forma de un líquido. fR: 0,3 (5 % de Me-OH/DCM); (*m/z*): 238 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,28 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,59-8,56 (1H, m), 7,71 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 3,93-3,80 (3H, m), 3,16 (3H, s), 2,73-2,62 (2H, m), 2,56-2,53 (1H, m), 2,50-2,47 (1H, m), 2,06- 2,02 (1H, m), 1,72-1,65 (1H, m).

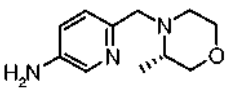
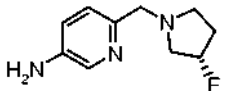
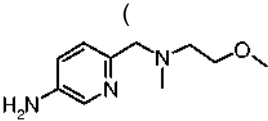
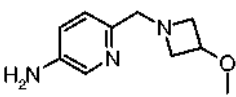
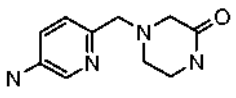
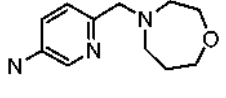
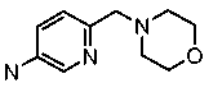
6-((S)-3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (A4-1)

25 Una solución de **32** (0,25 g, 1,05 mmol) en MeOH (6 ml) se hidrogenó usando Pd/C al 10 % (50 mg) en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó para dar la amina deseada (0,2 g, 82 %) en forma de un líquido de color pardo. fR: 0,1 (10 % de MeOH/DCM); (*m/z*): 208 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,82 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,01-6,99 (1H, m), 6,88-6,86 (1H, m), 5,16 (2H, s a), 3,93-3,80 (3H, m), 3,21-3,13 (5H, m), 2,65-2,61 (1H, m), 2,42-2,34 (2H, m), 1,99-1,92 (1H, m).

Las siguientes aminas se prepararon a través de esta ruta:

Estructura	Ej. n.º
	A4-1

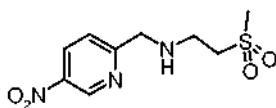
continuación)

Estructura	Ej. n.º
	A4-2
	A4-3
	A4-4
	A4-5
	A4-6
	A4-7
	A4-8

En unos pocos casos se requirió una etapa adicional con el fin de proteger una amina secundaria antes de realizar la etapa de Buchwald.

5 **Ejemplo A4-9: Éster de terc-butilo del ácido (5-amino-piridin-2-ilmetil)-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico**

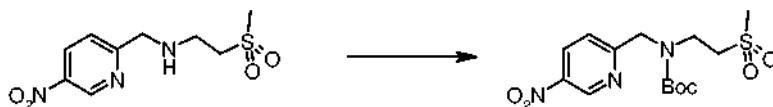
(2-Metanosulfonil-etil)-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-amina (**33**)



33

Sintetizado como se ha descrito anteriormente para el compuesto **32**.

Éster de terc-butilo del ácido (2-metanosulfonil-etil)-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-carbámico (**34**)



33

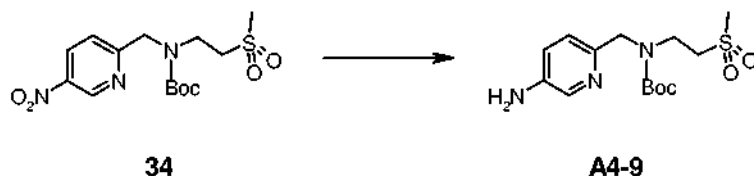
34

10

A una solución de **32** (0,30 g, 1,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió TEA (0,32 ml, 2,3 mmol) y Boc₂O (0,30 g, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó,

el residuo se diluyó con agua y se extrajo con un 10 % de MeOH en CHCl₃ (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluido con un 50 % de EtOAc/éter de pet.) para dar el compuesto **34** (0,16 g, 35 %) en forma de un líquido gomoso de color pardo. fR: 0,7 (10 % de MeOH/CHCl₃); (m/z): 360 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (1H, s), 6,99-6,95 (2H, m), 4,44 (2H, s a), 3,74-3,67 (2H, m), 3,31 (2H, m), 2,95 (3H, s), 1,44 (9H, s).

Éster de terc-butilo del ácido (5-amino-piridin-2-ilmetil)-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico (**A4-9**)



A una solución en agitación de **34** (0,35 g, 1,0 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió Pd al 10 %/C y se hidrogenó a presión de globo a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó para dar la amina deseada **A4-9** (0,25 g, 78 %) en forma de un líquido. fR: 0,1 (10 % de MeOH/CHCl₃); (m/z): 330 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (1H, s), 7,07-6,94 (2H, m), 4,44 (2H, s a), 3,74-3,72 (2H, m), 3,33-3,31 (2H, m), 2,95-2,86 (3H, m), 2,06-2,01 (2H, m), 1,39 (9H, m).

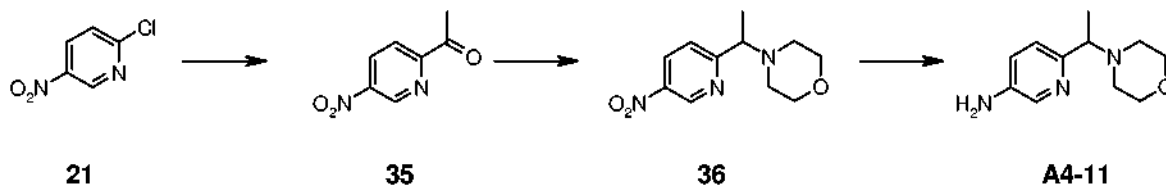
Las siguientes aminas se prepararon usando este enfoque:

Estructura	Ej. n.º
	A4-9
	A4-10
	A4-20

15

Ejemplo A4-11: 6-(1-Morfolin-4-il-etil)-piridin-3-ilamina

A4-11 se preparó usando una variación del enfoque anterior a partir de la metilcetona **35**. La metilcetona se sintetizó a partir de 2-cloro-5-nitropiridina (**21**).



20 4-[1-(5-Nitro-piridin-2-il)-etil]-morfolina (**36**)

Se combinaron 2-cloro-5-nitropiridina (**21**) (1,0 g, 6,3 mmol), yoduro de cobre(I) (181 mg, 1,0 mmol), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (218 mg, 0,3 mmol), etoxivinil tributil estaño (2,3 ml, 6,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Después de este periodo de tiempo la reacción no se había completado de modo que se añadieron cantidades adicionales de etoxivinil tributil estaño (1 ml, 3,0 mmol) y dicloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 1 h. Después de este periodo de tiempo el disolvente se retiró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El

25

residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un 0-20 % de acetato de etilo/isohehexano para aislar el compuesto intermedio de vinil éter. Este se disolvió en acetona (10 ml) y se añadió ácido p-toluenosulfónico (570 mg, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un 0-30 % de acetato de etilo/isohehexano para dar la cetona **35** en forma de un sólido de color blanco (717 mg), m/z 167 (MH^+). La cetona **35** (360 mg, 2,2 mmol) se disolvió en 1,2 dicloroetano y se añadieron morfolina (1,9 ml, 22,0 mmol), triacetoxiborohidruro (2,3 g, 11,0 mmol) y ácido acético (0,25 ml, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 2 h. Se añadió $NaHCO_3$ saturado (ac.) (20 ml) seguido de diclorometano (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (1 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un 0-50 % de acetato de etilo/isohehexano para dar el compuesto deseado **36** en forma de un aceite de color rojo (178 mg, 23 % a partir de **21**); LCMS, tR = 0,39 min (MeOH-FA), m/z 238 (MH^+).

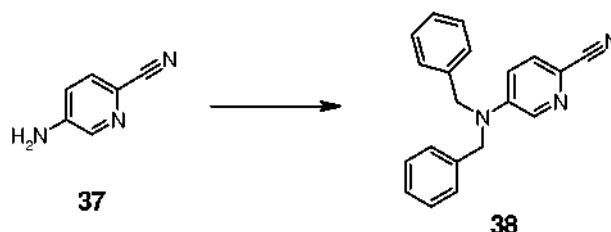
15 6-(1-Morfolin-4-il-etil)-piridin-3-ilamina (**A4-11**)

Se añadió el compuesto **36** (178 mg, 0,75 mmol) a Pd/C (20 mg) en etanol (5 ml), seguido de formiato de amonio (237 mg, 3,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (20 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (155 mg, cuant.; LCMS, tR = 0,32 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 208 (MH^+).

Ejemplo A4-12: 2-[(5-Amino-piridin-2-ilmetil)-metil-amino]-etanol

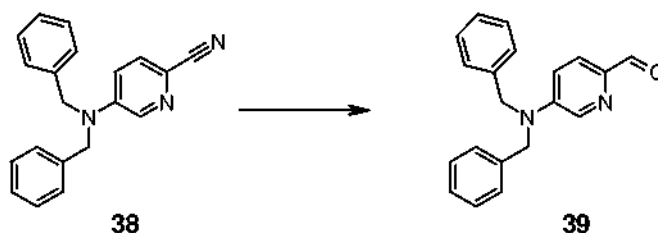
A4-12 se preparó en 4 etapas a partir de 5-amino-piridina-2-carbonitrilo (**37**)

5-Dibencilamino-piridina-2-carbonitrilo (**38**)



A una solución de 5-amino-piridina-2-carbonitrilo (**37**) (800 mg, 6,72 mmol) en DMF (8 ml) se añadió NaH (60 %) (806 mg, 20,2 mmol) en porciones a 0 °C. Posteriormente, se añadió bromuro de bencilo (2,3 ml, 20,2 mmol) y se dejó agitar la mezcla a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluyendo con un 30 % de EtOAc/éter de pet.) para obtener el compuesto **38** (1,3 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. fR: 0,7 (10 % de MeOH/ $CHCl_3$); (m/z): 300 [MH^+]; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,14 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,37-7,25 (10H, m), 7,08 (1H, dd, J = 3,6, 9,6 Hz), δ 4,88 (4H, s).

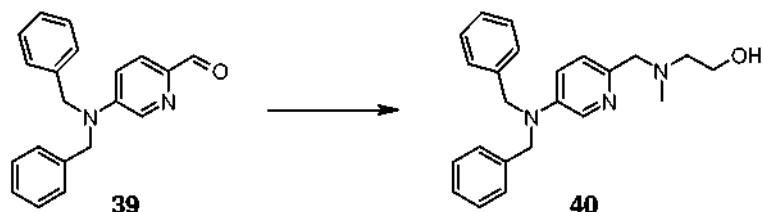
5-Dibencilamino-piridina-2-carbaldehído (**39**)



A una solución de **38** (500 mg, 1,7 mmol) en THF (25 ml) se añadió DIBALH 1,6 M en tolueno (3,1 ml, 5,01 mmol) a -78 °C y se agitó durante 3 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluyendo con un 20 % de EtOAc/éter de pet.) para obtener el compuesto **39** (350 mg, 69 %) en forma de un sólido de color pardo. fR: 0,5 (40 % de EtOAc/éter de pet.); (m/z): 303 [MH^+]; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ

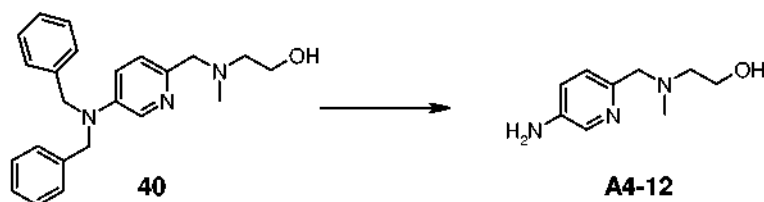
9,85 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,38-7,20 (10H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 3,2, 8,8$ Hz), δ 4,77 (4H, s).

2-[(5-Dibencilamino-piridin-2-ilmetil)-metil-amino]etanol (**40**)



- 5 A una solución de **39** (600 mg, 2,0 mmol) en THF (25 ml) se añadieron 2-(metilamino)etanol (224 mg, 3,0 mmol) y una cantidad catalítica de ácido acético (0,1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1 g, 5,0 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se dejó calentar y agitar a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó usando NaHCO_3 (ac.), se diluyó con agua (25 ml, dilución 1:3), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, eluyendo con un 5 % de MeOH/ CHCl_3) para obtener el compuesto **40** (400 mg, 55 %) en forma de un sólido de color pardo. fR: 0,3 (10 % de MeOH/ CHCl_3); (m/z): 362 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,35-7,22 (10H, m), 7,12 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 4,72 (4H, s), 4,37 (1H, s a), 3,46-3,44 (4H, m), 2,40 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,13 (3H, S).

15 2-[(5-Amino-piridin-2-ilmetil)-metil-amino]-etanol (**A4-12**)

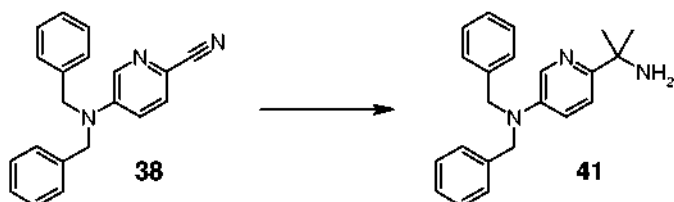


- Una solución en agitación de **40** (400 mg, 1,1 mmol) en ácido sulfúrico conc. (1,3 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se basificó con solución 2 N de NaOH (15 ml) a pH ~9 y se extrajo con un 10 % de MeOH/ CHCl_3 (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para obtener la amina deseada (100 mg, 50 %) en forma de un líquido de color pardo. fR: 0,4 (10 % de MeOH/ CHCl_3 , placa de alúmina); (m/z): 182 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,87 (1H, dd, $J = 2,8, 8,0$ Hz), 5,15 (2H, s), 4,38 (1H, s a), 3,47-3,43 (4H, m), 2,42 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,15 (3H, S).

Ejemplo A4-13: Éster de terc-butilo del ácido [1-(5-amino-piridin-2-il)-1-metil-etil]-carbámico

- 25 **A4-13** se preparó en 3 etapas a partir del compuesto **38**.

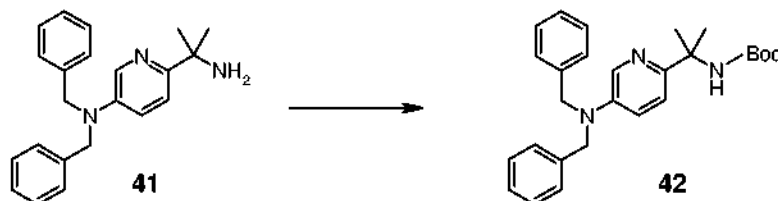
[6-(1-Amino-1-metil-etil)-piridin-3-il]-dibencil-amina (**41**)



- A una solución de **38** (500 mg, 1,7 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió lentamente CH_3MgBr (3 M en dietil éter) (1,7 ml, 5,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con HCl 2 N (10 ml), la fase acuosa se basificó con solución 2 N de NaOH y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, eluyendo con un 3 % de MeOH/ CHCl_3) para obtener el compuesto deseado (300 mg, 54 %) en forma de un líquido gomoso.

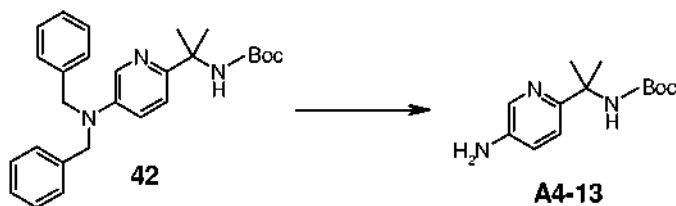
fR: 0,2 (10 % de MeOH/CHCl₃); (*m/z*): 332 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,92 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,35-7,22 (11H, m), 6,97 (1H, dd, *J* = 3,6, 8,8 Hz), 4,73 (4H, s), 1,83 (2H, s a), 1,27 (6H, s).

Éster de *tert*-butilo del ácido [1-(5-dibencilamino-piridin-2-il)-1-metil-etil]-carbámico (**42**)



- 5 A una solución de **41** (700 mg, 2,1 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió Boc₂O (0,47 ml, 2,1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con solución al 5 % de NaHCO₃ y solución salina saturada (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluyendo con un 10 % de EtOAc/éter de pet.) para obtener el compuesto **42** (400 mg, 44 %) en forma de un líquido. fR: 0,7 (50 % de EtOAc/éter de pet.);
- 10 (*m/z*): 432 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,88 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 7,35-7,22 (10H, m), 7,12 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,02 (1H, dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz), 4,72 (4H, s), 1,42 (6H, s), 1,32 (9H, s).

Éster de *tert*-butilo del ácido [1-(5-amino-piridin-2-il)-1-metil-etil]-carbámico (**A4-13**)



- 15 A una solución de **42** (700 mg, 1,6 mmol) en metanol (30 ml) se añadió Pd(OH)₂ al 20 % (1,25 g) y se hidrogenó a 345 kPa durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se evaporó. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluyendo con un 5 % de MeOH/CHCl₃) para obtener **A4-13** (250 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. fR: 0,3 (10 % de MeOH/CHCl₃); (*m/z*): 252 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,81 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,99 (1H, s a), 6,89 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz), 5,11 (2H, s a), 1,45 (6H, s), 1,34 (9H, s).

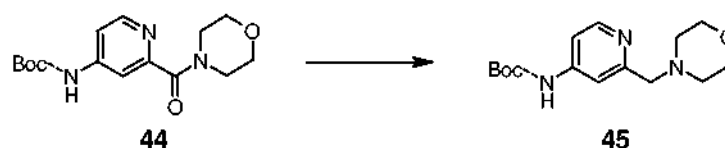
20 Ejemplo A4-14: 2-Morfolin-4-ilmetil-piridin-4-ilamina

A4-14 se preparó en 3 etapas a partir del compuesto **43**.

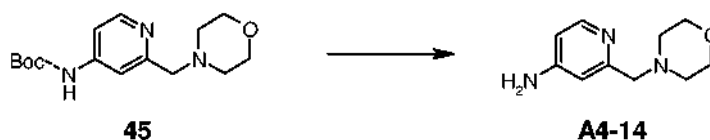
Éster de *tert*-butilo del ácido [2-(morfolina-4-carbonil)-piridin-4-il]-carbámico (**44**)



- 25 A una solución de ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-piridina-2-carboxílico (**43**) (800 mg, 3,2 mmol) en CHCl₃ se añadieron morfolina (0,4 ml, 3,8 mmol), HOBT (857 mg, 6,3 mmol), EDC.HCl (1,2 g, 6,3 mmol) y DIPEA (0,8 ml, 4,8 mmol) y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con un 10 % de MeOH/CHCl₃. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto **44** (920 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco; (*m/z*): 308 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 6,98 (1H, s a), 3,79 (4H, m), 3,67-3,66 (4H, m), 1,53 (9H, s).
- 30

Éster de terc-butilo del ácido (2-morfolin-4-ilmetil-piridin-4-il)-carbámico (**45**)

Una solución de **44** (1 g, 3,25 mmol) en tolueno se calentó a 50 °C y se introdujo Red-Al (2,2 ml, 8,14 mmol) a 50 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se basificó con solución ac. 1 N de NaOH y se extrajo con un 10 % de MeOH/CHCl₃. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el compuesto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluyendo con un 2 % de MeOH/DCM) para obtener el compuesto **45** (300 mg, 33 %) en forma de un líquido gomoso; (*m/z*): 294 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (1H, s), 8,24 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 7,53 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 2,0, 5,6 Hz), 3,58 (4H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,48 (2H, s), 2,40-2,38 (4H, m), 1,49 (9H,s).

2-Morfolin-4-ilmetil-piridin-4-ilamina (**A4-14**)

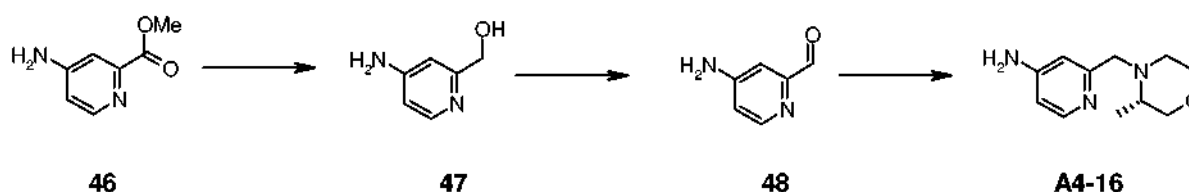
A una solución en agitación de **45** (150 mg, 0,513 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml) a 0 °C y se dejó agitar a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en MeOH y se trató con resina Ambersep-900-OH para basificar la solución, a continuación se filtró para separar la resina y se concentró el filtrado para obtener la amina deseada (90 mg, 88 %) en forma de un líquido gomoso. (*m/z*): 194 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 6,57 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,33 (1H, dd, *J* = 5,2, 2,4 Hz), 5,90 (2H, s a), 3,58-3,56 (4H, m), 3,34 (2H, s), 2,38-2,36 (4H, m).

Las siguientes aminas se prepararon usando este enfoque:

Estructura	Ej. n.º
	A4-14
	A4-15

Ejemplo A4-16: 2-((S)-3-Metil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-4-ilamina

A4-16 se preparó en 3 etapas a partir de éster de metilo del ácido 4-aminopiridina-2-carboxílico (**46**).

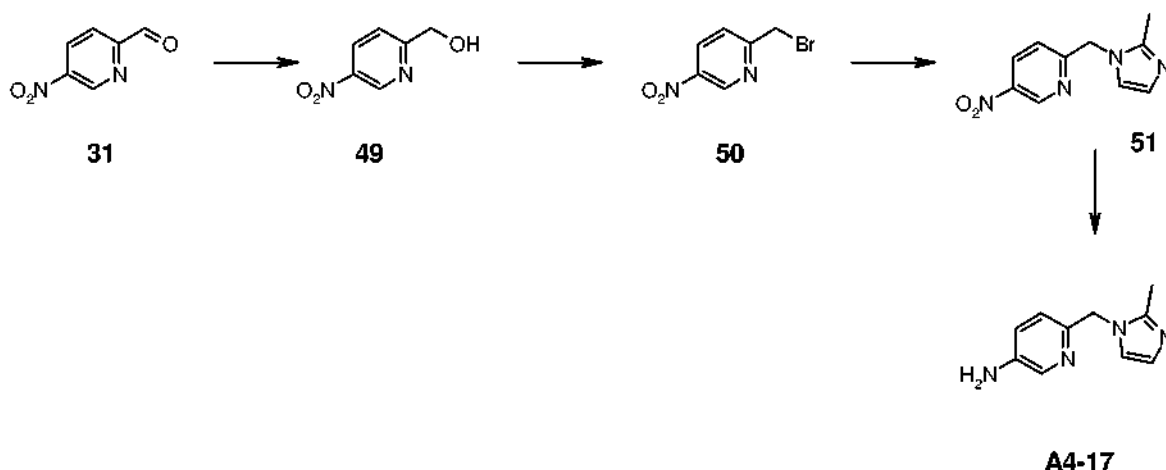


A una solución de éster de metilo del ácido 4-amino-piridina-2-carboxílico (**46**) (950 mg, 6,2 mmol) en THF (14 ml) se añadió gota a gota LiAlH₄ 1 M en THF (15,6 ml, 15,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 16 h. Una pequeña cantidad del material de partida permanecía de modo que se añadió una cantidad adicional de LiAlH₄ 1 M en THF (2 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C

durante 30 min. A continuación se añadió cuidadosamente KOH (250 mg) en agua (2 ml) a la mezcla de reacción a 50 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 5-10 min. La fase orgánica se decantó cuidadosamente, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener **47** en forma de un sólido de color amarillo pálido (519 mg, 57 %). Se disolvió **47** (330 mg, 2,7 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1,2 g, 14,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y a continuación se filtró a través de Celite para dar, después de la evaporación del filtrado, el aldehído deseado en forma de un sólido de color pardo (277 mg, 85 %). El aldehído en bruto se usó como tal durante la síntesis de **A4-16**. A una solución del aldehído **48** (138 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió DMF (~1 ml) hasta que fue soluble. Se añadieron 3(S)-metilmorfolina (229 mg, 2,3 mmol), ácido acético (129 µl, 2,3 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (479 mg, 2,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NaHCO₃ saturado (ac.) (5 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un 0-10 % de metanol/diclorometano seguido de NH₃ 2 M al 20 % en metanol/diclorometano para dar la amina deseada (38 mg, 16 %); m/z 208 (MH⁺).

15 Ejemplo A4-17: 5-Metil-2-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina

A4-17 se preparó en 4 etapas a partir del aldehído **31**.



2-(2-Metil-imidazol-1-ilmetil)-5-nitro-piridina (**51**)

El aldehído **31** (500 mg, 3,3 mmol) se disolvió en metanol seco (15 ml) y se añadió borohidruro sódico (150 mg, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y cloruro de amonio saturado (ac.) (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar **49** en forma de un sólido de color amarillo (301 mg, 59 %). Este se usó como tal en la siguiente etapa. A una solución del alcohol **49** (237 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió tribromuro de fósforo (90 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado (ac.) (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el correspondiente bromuro de alquilo **50** en forma de un aceite de color rojo (262 mg, 79 %). Este se usó como tal en la siguiente etapa. A una solución de **50** (250 mg, 1,2 mmol) en metanol seco (8 ml) se añadió 2-metilimidazol (300 mg, 3,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C en un microondas durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se redisolvió en metanol (5 ml). La solución se vertió en un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (Biotage) y el cartucho se lavó con 4 volúmenes de columna de metanol. A continuación, el compuesto deseado se extrajo del cartucho por lavado con 4 volúmenes de columna de metanol. El disolvente se evaporó al vacío para dar **51** en forma de un sólido de color blanco (227 mg, 87 %); LCMS, t_R = 1,97 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 219 (MH⁺).

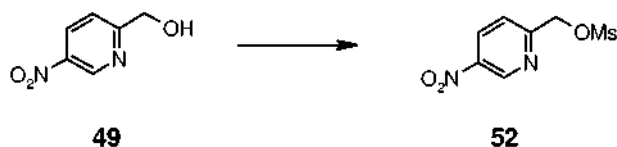
5-Metil-2-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (**A4-17**)

Se añadió **51** (227 mg, 1,0 mmol) a Pd/C (30 mg) en etanol (10 ml) seguido de formiato de amonio (330 mg, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo en bruto se disolvió en metanol y se vertió sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (Biotage) y el cartucho se lavó con 4 volúmenes de columna de metanol. A continuación, el compuesto deseado se extrajo del cartucho por lavado con 4 volúmenes de columna de metanol. El disolvente se evaporó al vacío para dar **A4-17** en forma de un sólido de color castaño (117 mg, 60 %); LCMS, t_R = 0,27 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 189 (MH⁺).

Ejemplo A4-18: 1-(5-Amino-piridin-2-ilmetil)-3-metil-azetidín-3-ol

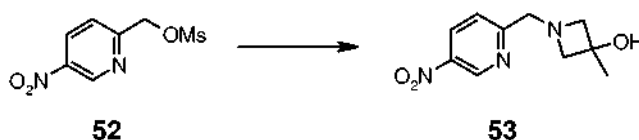
A4-18 se preparó en 3 etapas a partir del alcohol **49**.

Éster de 5-nitro-piridin-2-ilmetilo del ácido metanosulfónico (52)



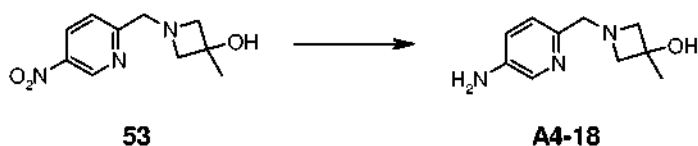
- 5 A una solución en agitación de (5-nitro-piridin-2-il)-metanol (**49**) (0,5 g, 3,2 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 6,5 mmol) en THF (10 ml) se añadió anhídrido mesílico (1,1 g, 6,5 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el compuesto **52** en bruto (0,6 g, pureza por LCMS de un 83 %) en forma de un líquido de color pardo. El material en bruto se usó en la siguiente
- 10 etapa. fR: 0,6 (50 % de EtOAc/éter de pet.); (*m/z*): 232,9 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,38 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,69 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,48 (2H, s), 3,34 (3H, s).

3-Metil-1-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-azetidín-3-ol (53)



- 15 A una solución de **52** (0,5 g, 2,2 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió resina Ambersep-900 OH (50 g), se filtró para separar la resina y se concentró para obtener la base libre. La base libre se disolvió en MeOH-THF (10 ml, 1:1) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 3-metil-azetidín-3-ol (0,53 g, 4,3 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 4,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla), eluyendo con un 3 % de MeOH/CHCl₃ para dar el compuesto deseado (0,35 g, 48 %, en dos etapas) en forma de un líquido amarillo pálido. fR: 0,3 (10 %
- 20 de MeOH/DCM); (*m/z*): 224 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,27 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,56 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,22 (1H, s), 3,85 (2H, s), 3,36-3,26 (2H, m), 3,02-3,00 (2H, m), 1,38 (3H, s).

1-(5-Amino-piridin-2-ilmetil)-3-metil-azetidín-3-ol (A4-18)

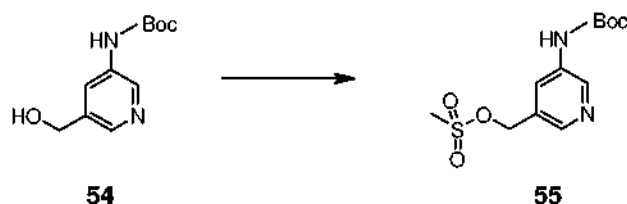


- 25 A una solución en agitación de **53** (0,35 g, 2,2 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió Pd/C al 10 % (50 mg) y se hidrogenó usando un globo durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se concentró para dar la amina deseada **A4-18** (0,3 g, 69 %) en forma de un líquido gomoso. fR: 0,1 (10 % de MeOH/DCM); (*m/z*): 194 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,82 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,86 (1H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 5,12-5,10 (2H, m), 4,08 (1H, s), 3,48 (2H, s), 3,16-3,14 (4H, m), 1,33 (3H, s).

Ejemplo A4-19: 5-[(2-Metoxi-etilamino)-metil]-piridin-3-ilamina

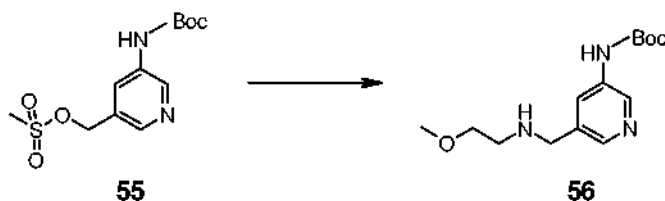
A4-19 se sintetizó en 3 etapas a partir de éster de terc-butilo del ácido (5-hidroximetil-piridin-3-il)-carbámico (**54**).

Éster de 5-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-ilmetilo del ácido metanosulfónico (**55**)



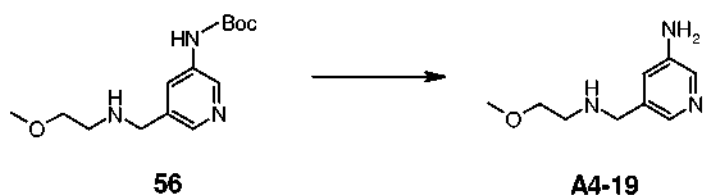
- 5 A una solución de **54** (0,35 g, 1,6 mmol) en THF (3,5 ml) se añadieron trietilamina (2,27 g, 16,8 mmol) y anhídrido metanosulfónico (3,22 g, 16,8 mmol) a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,4 g, 84 %) en forma de un líquido gomoso de color amarillo. fR: 0,6 (50 % de EtOAc/éter de pet.); (*m/z*): 303 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,58 (1H, s a), 8,44 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,97-7,93 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,25 (3H, s), 1,48 (9H, s).
- 10

Éster de terc-butilo del ácido {5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-3-il}-carbámico (**56**)



- 15 A una solución de **55** (0,4 g, 1,3 mmol) en THF (5 ml) se añadió 2-metoxietanamina (0,22 ml, 75,1 mmol) y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el compuesto **56** (0,11 g, 28 %) en forma de un líquido de color pardo. fR: 0,3 (20 % de MeOH/CHCl₃); (*m/z*): 282 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,24 (1H, s), 7,95 (1 H, s), 6,53 (1H, s a), 3,81 (2H, s), 3,52-3,49 (3H, m), 3,35 (3H, s), 2,81-2,78 (2H, m), 1,52 (9H, s).

5-[(2-Metoxi-etilamino)-metil]-piridin-3-ilamina (**A4-19**)

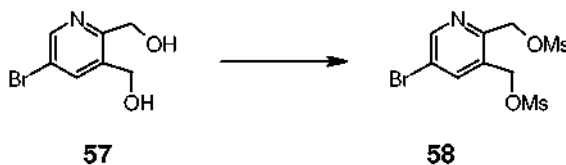


- 20 A una solución en agitación de **56** (0,4 g, 1,42 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (3 ml) a 0 °C y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en MeOH, se basificó con resina Ambersep 900-OH, se filtró para separar la resina y el filtrado se concentró para obtener la amina deseada (90 mg, 88 %) en forma de un líquido viscoso de color pardo. fR: 0,1 (10 % de MeOH/CHCl₃); (*m/z*): 182 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 6,86 (1H, d, *J* = 2 Hz), 5,19 (2H, m), 3,66 (2H, s), 3,39-3,36 (3H, m), 3,22 (3H, s), 2,62-2,59 (2H, m), 1,93-1,92 (1H, s a).
- 25

Ejemplo A4-20: Éster de terc-butilo del ácido 3-amino-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridina-6-carboxílico

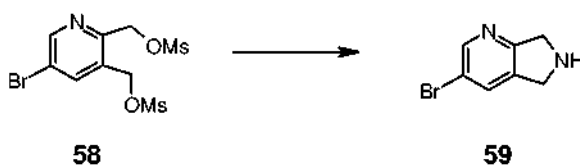
A4-20 se preparó en 4 etapas a partir de (5-bromo-2-hidroximetil-piridin-3-il)-metanol (**57**).

Éster de 5-bromo-3-metanosulfoniloximetil-piridin-2-ilmetilo del ácido metanosulfónico (**58**)



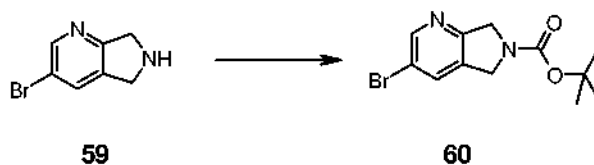
- 5 A una suspensión en agitación de **57** (1,4 g, 6,5 mmol) en THF (80 ml) se añadió TEA (5,4 ml, 38,7 mmol) a 0 °C. Se añadió anhídrido metanosulfónico (4,49 g, 25,8 mmol) en porciones a la solución anterior para mantener la temperatura por debajo de 5 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución al 10 % de NaHCO₃ (2 x 20 ml), la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el compuesto deseado (1 g, en bruto) en forma de un líquido de color pardo. fR: 0,7 (40 % de EtOAc/éter de pet.). El compuesto en bruto se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional; (m/z): 374, 376 [MH]⁺.

3-Bromo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina (**59**)



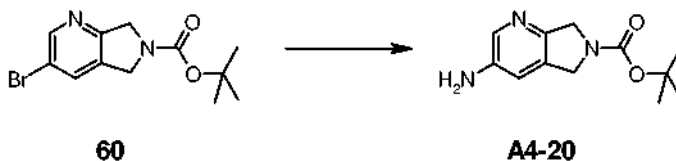
- 15 A una solución de **58** (1 g, en bruto) en MeOH (5 ml) se añadió MeOH-NH₃ (5 ml) a 0 °C y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó para obtener el compuesto deseado (600 mg, en bruto) en forma de un líquido de color pardo. fR: 0,2 (10 % de MeOH/CHCl₃). El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; (m/z): 199, 201 [MH]⁺.

Éster de terc-butilo del ácido 3-bromo-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridina-6-carboxílico



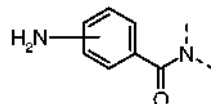
- 20 A una solución de **59** (600 mg, en bruto) en MeOH (10 ml) se añadieron Et₃N (1,27 ml, 9,1 mmol) y Boc₂O (1 ml, 4,5 mmol) a 0 °C y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluyendo con un 6 % de EtOAc/éter de pet.) para obtener el compuesto **60** (200 mg, 9 % (en 3 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. fR: 0,6 (20 % de EtOAc/éter de pet.); (m/z): 299, 301 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,57 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,61 (2H, d, J = 11,6 Hz), 4,51 (2H, d, J = 10,0 Hz), 1,45 (9H, s).

- 25 *Éster de terc-butilo del ácido 3-amino-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridina-6-carboxílico* (**A4-20**)



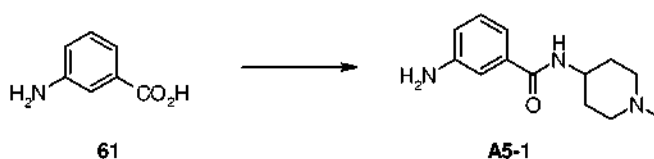
- 30 Se añadió NH₄OH (1,5 ml) a una suspensión de **60** (250 mg, 0,83 mmol), CuI (32 mg, 0,16 mmol), L-prolina (38,6 mg, 0,33 mmol) y K₂CO₃ (173 mg, 1,25 mmol) en DMSO (1 ml) a ta. La mezcla de reacción se cerró herméticamente, y se irradió en un reactor de microondas a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó.

El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluyendo con un 3 % de MeOH/CHCl₃) para obtener la amina deseada **A4-20** (100 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. fR: 0,4 (5 % de MeOH/CHCl₃); (m/z): 236 [MH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,8 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, J = 13,2 Hz), 4,34 (2H, d, J = 10,4 Hz), 1,45 (9H, s).

**A5**

- 5 Las aminas de fórmula **A5** en las que la línea discontinua representa un enlace opcional a un átomo de carbono se prepararon a través de las siguientes rutas:

Ejemplo A5-1: 3-Amino-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida



- 10 Se disolvieron ácido 3-aminobenzoico (**61**) (0,50 g, 3,7 mmol), TBTU (1,3 g, 4,0 mmol) y 1-metilpiperidina-4-amina (0,62 g, 5,4 mmol) en DCM seco (5 ml). Se añadió DIPEA (0,95 ml, 5,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DMSO (5 ml). El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío. Se añadió tolueno (10 ml) y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (808 mg, 95 %); LCMS, tR = 1,05 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 234 (MH⁺).
- 15

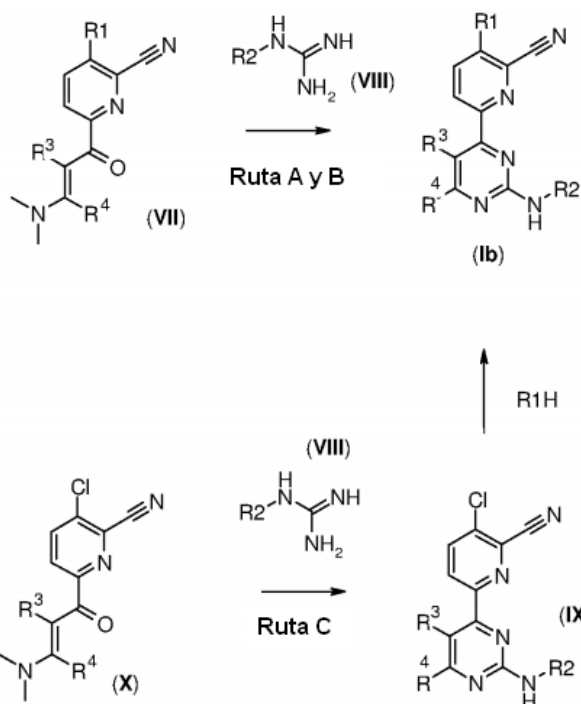
Las siguientes aminas se prepararon usando este enfoque:

Estructura	Ej. n.º
	A5-1
	A5-2

- 20 Alternativamente, se pudieron preparar las aminas de fórmula **A5** a partir del correspondiente nitro-ácido por acoplamiento de amida seguido de reducción del grupo nitro, usando condiciones convencionales familiares para los expertos en la materia. Las siguientes aminas se prepararon usando este enfoque:

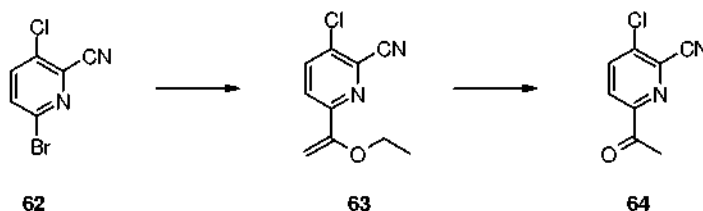
Estructura	Ej. n.º
	A5-3
	A5-4

Una diversidad de ejemplos de fórmula Ib se sintetizaron mediante una reacción de condensación para formar el anillo de pirimidina.



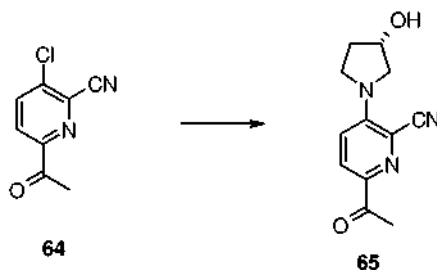
5 **Ruta A - Ejemplo DMX-57: Síntesis de 3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo**

6-Acetil-3-cloro-piridina-2-carbonitrilo (64)

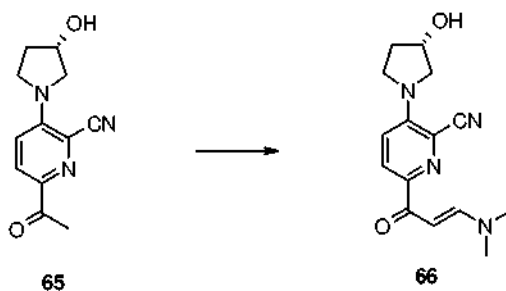


10 A una suspensión en agitación de 6-bromo-3-cloro-2-cianopiridina (**62**) (2,34 g, 10,8 mmol) en MeCN (15 ml) en atmósfera de N₂ se añadieron yoduro de cobre(I) (307 mg, 1,6 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (378 mg, 0,54 mmol) y etoxivinil tributil estaño (4,0 ml, 11,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró lavando el precipitado con EtOAc (20 ml). El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en acetona (15 ml). Se añadió p-toluenosulfónico ácido.H₂O (614 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (60 ml). La solución se lavó con solución salina saturada (40 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, cartucho de 50 g SNAP) eluyendo con isohexano-EtOAc 8:2 para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color naranja (1,91 g, 98 %); LCMS, tR = 2,30 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 181 (MH⁺).

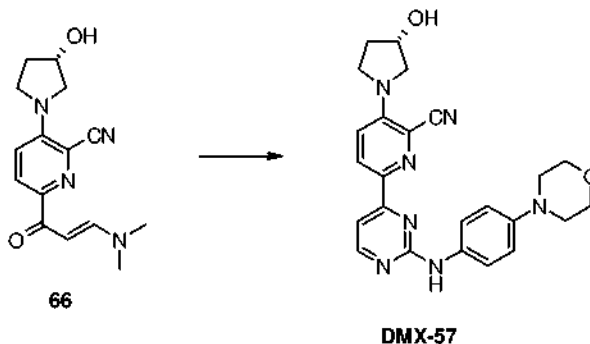
15

6-Acetil-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo (**65**)

Se disolvió 6-acetil-3-cloro-piridina-2-carbonitrilo (**64**) (1,80 g, 9,97 mmol) en MeCN (19 ml). Se añadieron (S)-3-pirrolidinol (884 μ l, 10,9 mmol) y TEA (4,16 ml, 29,8 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C en un microondas durante 20 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el material en bruto se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con solución salina saturada-H₂O 1:1 (100 ml), solución salina saturada (100 ml), a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1, cartucho de 50 g SNAP) eluyendo con isohexano-EtOAc 6:4 → EtOAc-isohexano 8:2 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,32 g, 64 %); LCMS, tR = 2,04 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 232 (MH⁺).

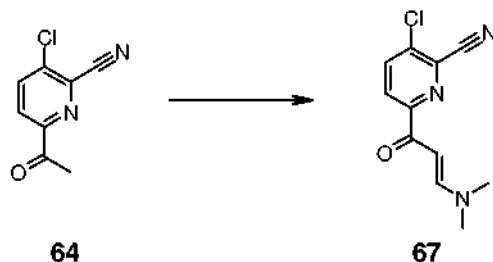
6-((E)-3-Dimetilamino-acrilil)-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo (**66**)

Se disolvió 6-acetil-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo (**65**) (1,32 g, 5,71 mmol) en tolueno seco (30 ml). Se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (2,3 ml, 17,3 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (5,0 ml, 37,6 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. La solución se enfrió a ta y la solución se dejó reposar a ta durante 16 horas. El disolvente se decantó cuidadosamente y el residuo remanente se trituró con Et₂O (50 ml) seguido de EtOAc (50 ml). El disolvente residual se evaporó al vacío. El compuesto del título **66** se proporcionó en forma de un sólido de color naranja (1,11 g, 68 %); LCMS, tR = 1,98 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 287 (MH⁺).

3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-(2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il)-piridina-2-carbonitrilo (**DMX-57**)

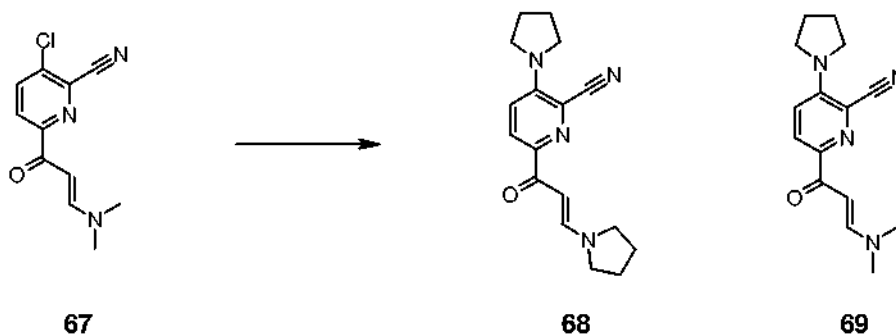
Se disolvieron el compuesto **66** (150 mg, 0,524 mmol) y N-(4-morfolin-4-il-fenil)-guanidina en EtOH (4 ml). A continuación, la mezcla se agitó a 180 °C en un microondas durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con MeOH (50 ml). La solución se calentó a 60 °C en un rotavapor con rotación. La solución se enfrió a ta y el disolvente se decantó cuidadosamente. El procedimiento se repitió dos veces más. A continuación, el disolvente residual se evaporó al vacío. El compuesto del título se proporcionó en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, 47 %); LCMS, tR = 2,58 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 444 (MH⁺).

Ruta B - Ejemplo DMX-58: 6-(2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il)-3-pirrolidin-1-il-piridina-2-carbonitrilo
 3-Cloro-6-(-3-dimetilamino-acriloil)-piridina-2-carbonitrilo (**67**)



5 Se calentaron el compuesto **64** (633 mg, 2,7 mmol) y dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida (1,1 ml, 8,1 mmol) en tolueno a reflujo durante 5 h. Después de este período de tiempo el disolvente se evaporó y el producto en bruto se trituró con isohexano/dietil éter para dar el compuesto **67** en forma de un sólido de color naranja (222 mg, 35 %); LCMS tR = 2,35 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 236 (MH⁺).

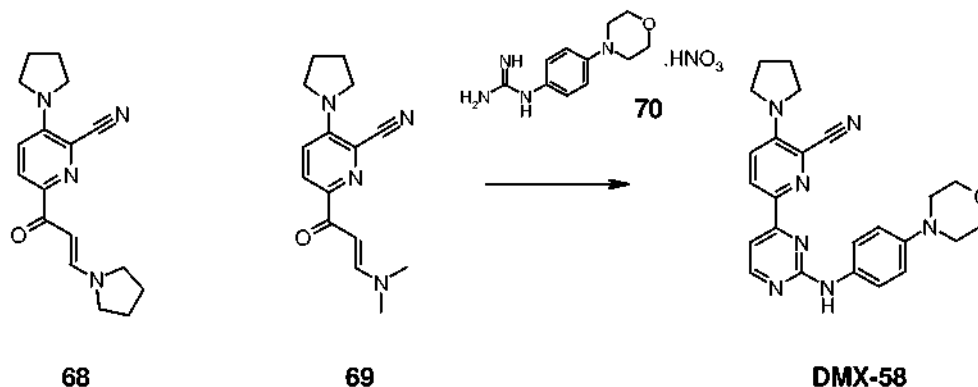
3-Pirrolidin-1-il-6-(-3-pirrolidin-1-il-acriloil)-piridina-2-carbonitrilo (**68**) y 6-(-3-Dimetilamino-acriloil)-3-pirrolidin-1-il-piridina-2-carbonitrilo (**69**)



10 Se calentaron el compuesto **67** (159 mg, 0,7 mmol) y pirrolidina (278 μ l, 3,4 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se formó un precipitado. Se añadió dietil éter (2 ml) para favorecer una mayor precipitación. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una mezcla 1:1 de isohexano y dietil éter (5 ml) y se secó para producir una mezcla de los compuestos **68** y **69** en forma de un sólido de color crema (110 mg, 55 %). LCMS muestra un 94 % de **68**, tR 2,58 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 297 (MH⁺) y un 5 % de **69**, tR 2,34 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 271 (MH⁺).

15

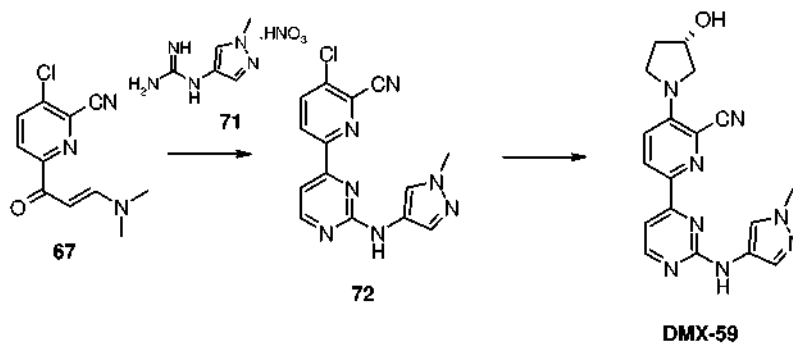
6-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-pirrolidin-1-il-piridina-2-carbonitrilo (**DMX-58**)



20 Se calentó una mezcla de **68** y **69** (100 mg, 0,4 mmol) y **70** (158 mg, 0,6 mmol) en etanol (4 ml) en un microondas a 180 °C durante 4,5 h. Después de este período de tiempo el disolvente se evaporó y el material en bruto se disolvió en DMSO y se purificó por LC-MS preparativa en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el MeOH se evaporó al vacío. La solución acuosa se congeló (-78 °C) y el disolvente se evaporó al vacío (se liofilizó). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color verde/pardo blanco (68 mg,

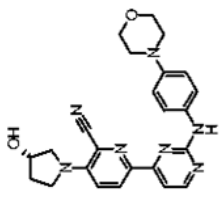
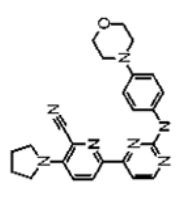
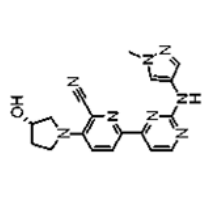
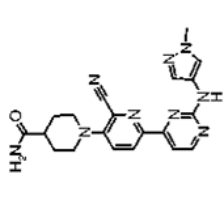
38 %); LCMS, tR = 8,23 min (Procedimiento C), m/z 428 (MH⁺).

Ruta C - Ejemplo DMX-59: 3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il)-piridina-2-carbonitrilo

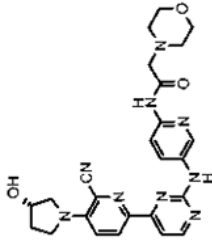
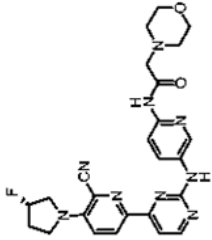
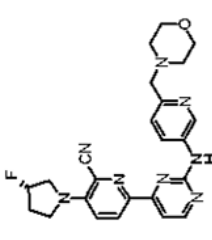
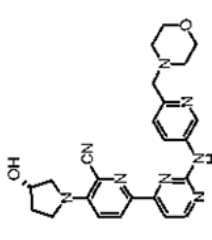


- 5 Se calentaron el compuesto **67** (115 mg, 0,49 mmol) y el compuesto **71** (100 mg, 0,49 mmol) en etanol (2 ml) a 180 °C en un microondas durante 1,5 h y después de este período de tiempo el disolvente se evaporó. Se añadieron acetonitrilo (2 ml) y (S)-pirrolidin-3-ol (44 µl, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho SCX-2 (Biotage). El cartucho se lavó con 5 volúmenes de columna de metanol, y a continuación el producto se eluyó con NH₃ 0,5 M/MeOH (5 volúmenes de columna). El disolvente se evaporó, el material en bruto se disolvió en DMSO y se purificó por LC-MS preparativa en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el MeOH se evaporó al vacío. La solución acuosa se congeló (-78 °C) y el disolvente se evaporó al vacío (se liofilizó). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (4 mg, 2 %); LCMS, tR = 6,81 min (Procedimiento C), m/z 363 (MH⁺).
- 10
- 15 Los compuestos preparados a través de estas rutas son los que siguen a continuación:

Tabla VI

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Ruta	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-57	3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo	A	MeOH:FA; tR = 2,58 min; m/z 444 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-58	6-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-pirrolidin-1-il-piridina-2-carbonitrilo	B	Procedimiento C; tR = 8,23 min; m/z 428 (MH ⁺); sólido de color verde/pardo	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-59	3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo	C	Procedimiento C; tR = 6,81 min; m/z 363 (MH ⁺); sólido de color amarillo pálido	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-60	Amida del ácido 2'-ciano-6'-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipiridinil-4-carboxílico	B	Procedimiento C; tR = 6,82 min; m/z 404 (MH ⁺); sólido de color pardo	<100 nM	<100 nM	Ninguna

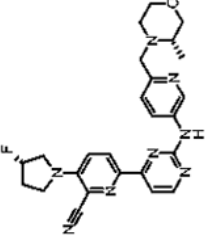
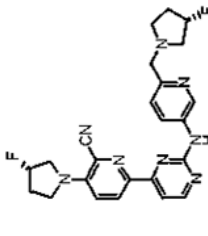
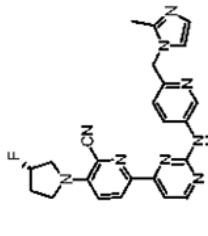
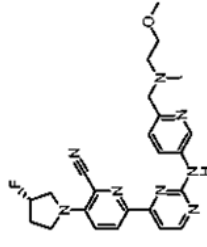
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Ruta	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-141	N-(5-{4-[6-Ciano-5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	A	Procedimiento D; tR = 5,40 min; m/z 502 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-142	N-(5-{4-[6-Ciano-5-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	A	Procedimiento D; tR = 5,98 min; m/z 504 (MH ⁺); sólido de color pardo	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-143	3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 5,44 min; m/z 461 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<15 nM	FA
	DMX-144	3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 4,97 min; m/z 459 (MH ⁺); sólido de color naranja	<30 nM	<30 nM	FA

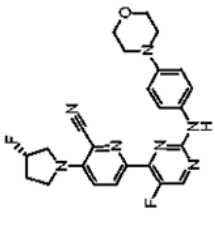
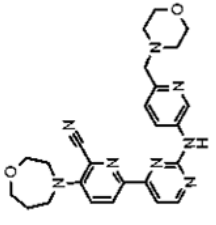
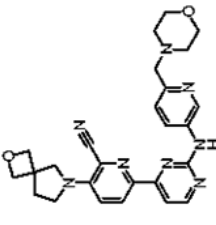
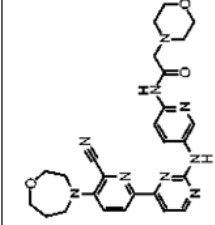
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Ruta	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-145	N-(5-(4-[6-Ciano-5-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-il)-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-acetamida	A	Procedimiento D; tR = 5,56 min; m/z 506 (MH ⁺); sólido de color naranja	<30 nM	<30 nM	FA
	DMX-146	N-(5-(4-[6-Ciano-5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-il)-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-acetamida	A	Procedimiento D; tR = 5,13 min; m/z 504 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	FA
	DMX-147	3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-(2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi)-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il)-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 5,54 min; m/z 493 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	FA
	DMX-148	6-(2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi)-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 5,13 min; m/z 491 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	FA

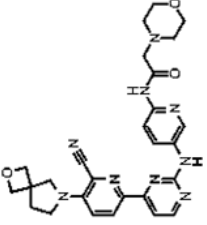
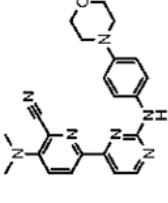
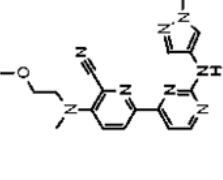
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Ruta	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-149	3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-{2-[6-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 5,53 min; m/z 475 (MH ⁺); sólido de color pardo	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-150	3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-{2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 5,42 min; m/z 463 (MH ⁺); sólido de color blanco	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-151	3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-{2-[6-((2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 5,45 min; m/z 456 (MH ⁺); sólido de color pardo	<30 nM	<30 nM	FA
	DMX-152	3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-{2-[6-((2-metoxietil)-metil-amino)-metil]-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il}-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 5,51 min; m/z 463 (MH ⁺); sólido de color blanco	<30 nM	<30 nM	Ninguna

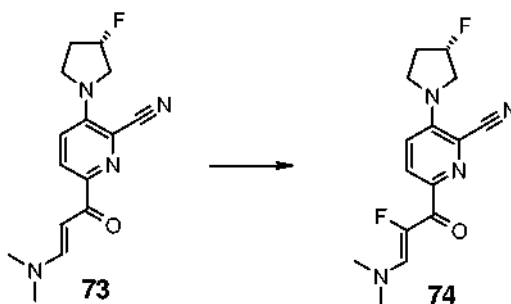
(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Ruta	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-153	6-[5-Fluoro-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo	A*	Procedimiento D; tR = 7,65 min; m/z 464 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-164	6-[2-(6-Morfolin-4-il-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-3-[1,4]oxazepan-4-il-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 5,60 min; m/z 473 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<30 nM	<100 nM	FA
	DMX-165	6-[2-(6-Morfolin-4-il-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2-oxa-6-aza-espiro[3,4]oct-6-il)-piridina-2-carbonitrilo	A	Procedimiento D; tR = 5,55 min; m/z 485 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<15 nM	<30 nM	FA
	DMX-166	N-(5-[4-(6-Ciano-5-[1,4]oxazepan-4-il-piridin-2-il)-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	A	Procedimiento D; tR = 6,30 min; m/z 516 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<100 nM	Ninguna

(continuación)

Estructura	Ej. n.º	Nombre	Ruta	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-167	N-(5-{4-[6-Ciano-5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-yl)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida	A	procedimiento MeOH-FA; tR = 3,07 min; m/z 528 (MH ⁺); sólido de color pardo	<30 nM	<100 nM	Ninguna
	DMX-154	3-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo	C**	Procedimiento D; tR = 7,91 min; m/z 402 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<15 nM	Ninguna
	DMX-155	3-Dimetilamino-6-[[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo	B	Procedimiento D; tR = 7,48 min; m/z 365 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<1 µM	<1 µM	Ninguna

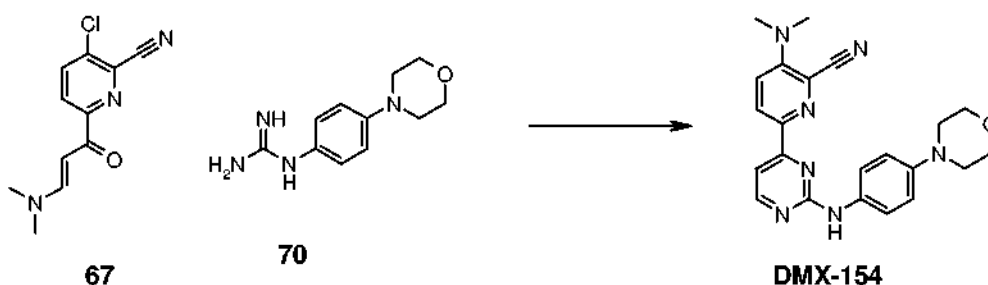
* Para el ejemplo DMX-153, la enona fluorada requerida 74 se preparó a partir del compuesto intermedio 73, que se preparó de acuerdo con los procedimientos indicados en el procedimiento A.



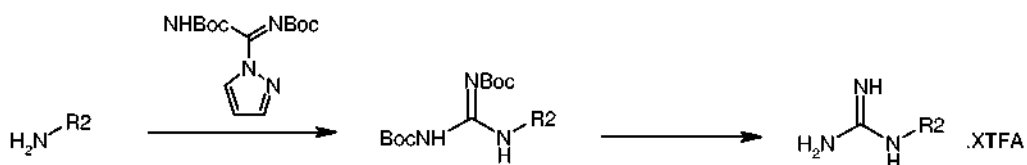
6-((Z)-3-Dimetilamino-2-fluoro-acriloil)-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo (74)

Se añadió Selectfluor (135 mg, 0,38 mmol) a una solución en agitación de la enona **73** (100 mg, 0,35 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2,5 horas. Se añadió amoníaco (32 % ac., 2 ml) y la solución resultante se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage SP1, 100 % de DCM → 5 % de MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 66 %) junto con cierta cantidad de material de partida residual en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS, tR = 2,49 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 307 (MH⁺).

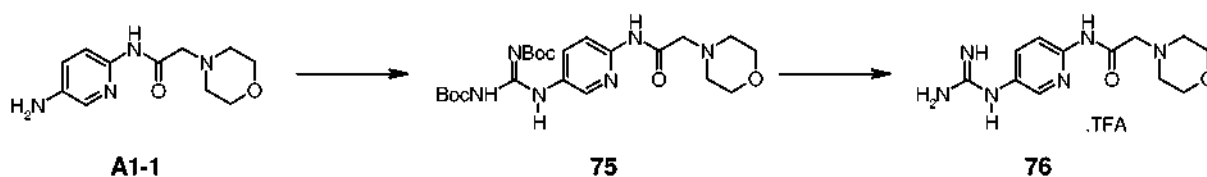
10 ** El Ejemplo **DMX-154** se aisló como un producto secundario de la reacción de **67** y **70** siguiendo el procedimiento indicado en el procedimiento C.



15 Una diversidad de las arilguanidinas usadas en las rutas A, B y C requirió sintetizarse a partir de sus aminas correspondientes, que se encontraban disponibles en el mercado o se sintetizaron como se ha descrito anteriormente. Las arilguanidinas se prepararon generalmente mediante la ruta general que se muestra a continuación.



Ejemplo: N-(5-Guanidino-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida

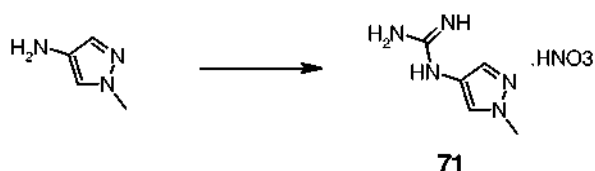


20 Se disolvieron la amina A1-1 (500 mg, 2,1 mmol) y *N,N*-di-boc-1H-pirazol-1-carboxamidina (700 mg, 2,3 mmol) en MeCN (8 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 80 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage SP1, 30 % de EtOAc-isohexano → 100 % de EtOAc) para proporcionar el compuesto **75** (501 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

LCMS, tR = 2,95 min (MeOH-FA), m/z 479. El compuesto **75** (401 mg, 0,84 mmol) se disolvió en DCM-TFA 9:1 (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 7 horas. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título **76** (520 mg, 100 %) en forma de una goma de color amarillo pálido. LCMS, tR = 0,27 min (MeOH-FA), m/z 279.

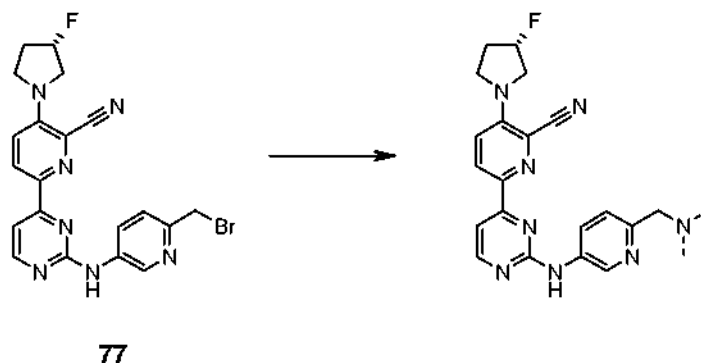
- 5 Alternativamente, las guanidinas se pueden preparar por reacción de la correspondiente amina con cianamida en etanol y ácido nítrico concentrado. Este enfoque se usó para la síntesis de DMX-58, DMX-59 y DMX-60.

Ejemplo: N-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-guanidina. ácido nítrico



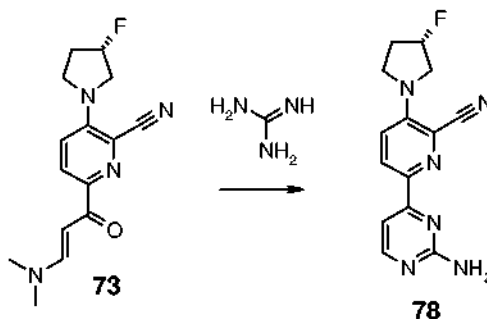
- 10 A una solución de 4-amino-1-metilpirazol (1 g, 10 mmol) y cianamida (650 mg, 15 mmol) en etanol (10 ml) se añadió ácido nítrico concentrado (0,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después de este período de tiempo el disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se trituró con dietil éter para dar **71** en forma de un sólido de color púrpura, m/z 140 (MH⁺). Las guanidinas preparadas mediante este procedimiento se usaron en bruto en la siguiente reacción para formar el anillo de pirimidina.

Se prepararon otros compuestos de fórmula Ib a partir de **77**.



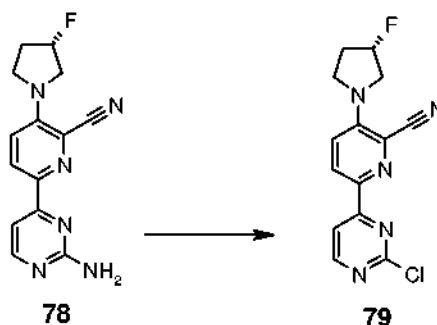
- 15 **Ejemplo DMX-156: Síntesis de 3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-{2-[6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-piridina-2-carbonitrilo**

6-(2-Amino-pirimidin-4-il)-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo (78)

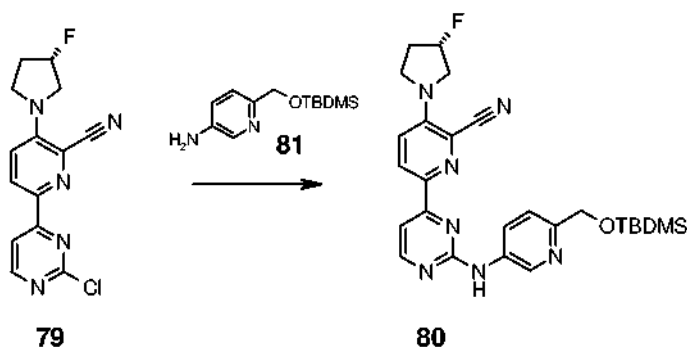


- 20 Se disolvieron el compuesto **73** (1,0 g, 3,47 mmol), clorhidrato de guanidina (828 mg, 8,67 mmol) y metóxido sódico (750 mg, 13,9 mmol) en etanol (20 ml) y se calentaron a reflujo durante 29 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (2 x 70 ml) e hidrogenocarbonato sódico sat. ac. (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (970 mg, 98 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. LCMS, tR = 2,13 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 285.

25

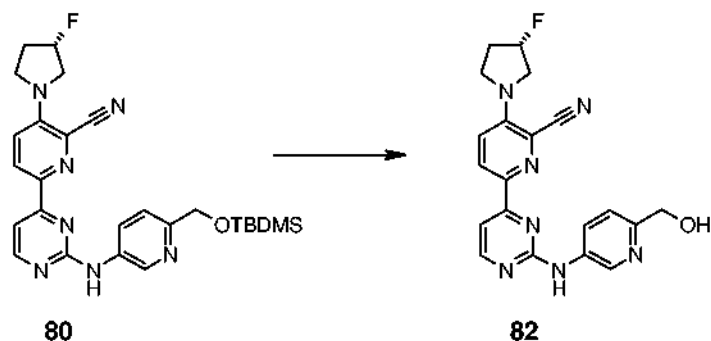
6-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo (**79**)

Se disolvió el compuesto **78** (970 mg, 3,42 mmol) en DCM (50 ml) y se añadieron cloruro de trimetilsililo (1,08 ml, 8,54 mmol) y nitrito de terc-butilo (1,02 ml, 8,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 60 h. La reacción se interrumpió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se suspendió en tolueno (50 ml), y se añadieron dietil isopropilamina (1,49 ml) y oxiclورو de fósforo (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se vertió en agua enfriada con hielo con agitación vigorosa. La solución resultante se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con etanol (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage SP1, 100 % de DCM → 10 % de MeOH-DCM) y trituración con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 26 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. LCMS, tR = 3,03 min (MeOH-FA), m/z 304.

6-{2-[6-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo (**80**)

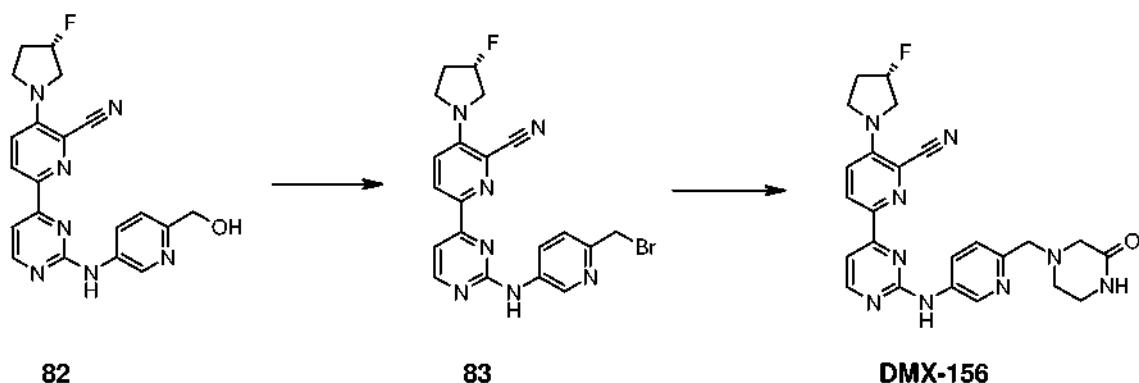
Una mezcla del compuesto **79** (120 mg, 0,40 mmol), la amina **81** (122 mg, 0,5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (36 mg, 0,04 mmol, 10 % en moldes), NaOtBu (57 mg, 0,59 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (31 mg, 0,08 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml), se desoxigenó haciendo burbujear nitrógeno durante 10 min y la mezcla se calentó a 100 °C en un microondas (250 W, con agitación) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de un cartucho de captura y liberación (Biotage SCX-2; 5 g) lavando cuidadosamente con MeOH (5 volúmenes de columna) y a continuación amoníaco 0,5 M-MeOH (4 volúmenes de columna). Las fracciones básicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (202 mg, 100 %) en forma de un aceite de color rojo; LCMS, tR = 3,74 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 506 (MH⁺).

3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-[2-(6-hidroximetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo (**82**)



5 El compuesto **80** (252 mg, 0,5 mmol) se disolvió en HCl 2 M-MeCN 1:1 y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con EtOAc-MeOH 9:1 para proporcionar el compuesto del título (152 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro; LCMS, tR = 2,40 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 392 (MH⁺).

:3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-{2-[6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il}-piridina-2-carbonitrilo (DMX-156)

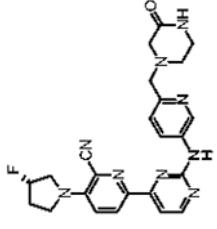
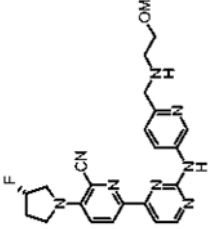


10 El compuesto **82** (40 mg, 0,10 mmol) se disolvió en MeCN (5 ml). Se añadió tribromuro de fósforo (50 µl, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La reacción se enfrió a ta y se añadió 2-oxopiperazina (100 mg, 0,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por LC-MS preparativa en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el MeOH se retiró al vacío. La solución acuosa resultante se congeló (-78 °C) y el disolvente se evaporó al vacío (se liofilizó). El compuesto del título (3 mg, 6 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS, tR = 6,15 min (procedimiento MeOH-FA), m/z 474 (MH⁺).

15

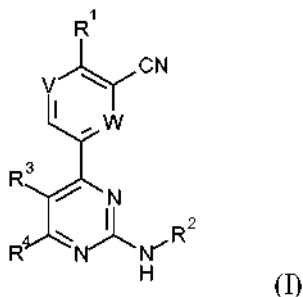
Los compuestos preparados a través de estas rutas son los que siguen a continuación:

Tabla VII

Estructura	Ej. n.º	Datos analíticos	Datos analíticos	Inhibición de IKKε	Inhibición de TBK1	Forma de sal
	DMX-156	3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-{2-[[6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo	Procedimiento D; IR = 6,15 min; m/z 474 (MH ⁺); sólido de color blanco	<15 nM	<15 nM	FA
	DMX-157	3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-(2-{6-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il)-piridina-2-carbonitrilo	Procedimiento D; IR = 5,47 min; m/z 449 (MH ⁺); sólido de color amarillo	<100 nM	<30 nM	FA

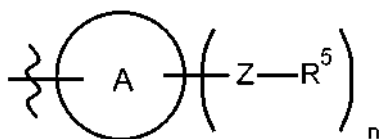
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:



en la que:

- 5 uno de V y W es N, y el otro de V y W es C-H;
 R¹ representa un grupo heterociclilo alifático que tiene 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de anillo, unido al grupo piridilo
 mostrado en la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno de anillo, y opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; =O NO₂; CN; NR^aR^b; (CHR^a)_xCOR^c; O.CO.R^c; CO₂R^a; CONHR^d;
 (CHR^a)_xNR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSO₂R^c; CH(CF₃)NH₂; y grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,
 10 alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, S-alquilo, CONHR^a y grupos
 NR^aR^b; o
 R¹ representa un grupo NR^a-(CHR^a)_xcicloalquilo C₃₋₆ o un grupo NR^a-(CHR^a)_xheterocicloalquilo C₃₋₆,
 conteniendo dicho grupo heterocicloalquilo un heteroátomo, en el que el heteroátomo es oxígeno o nitrógeno, y
 estando dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 15 seleccionados de halógeno; OH; =O NO₂; CN; NR^aR^b; (CHR^a)_xCOR^c; O.CO.R^c; CO₂R^a; CONHR^d;
 (CHR^a)_xNR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSO₂R^c; CH(CF₃)NH₂; y grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,
 alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, grupos OH, S-alquilo, CONHR^a y
 20 NR^aR^b; o
 R¹ representa NR^a-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno; OH; =O NO₂; CN; NR^aR^b; (CHR^a)_xCOR^c; O.CO.R^c; CO₂R^a; CONHR^d;
 (CHR^a)_xNR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSO₂R^c; CH(CF₃)NH₂; y grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,
 alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
 25 sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, grupos OH, S-alquilo, CONHR^a y
 NR^aR^b;
 x es 0, 1 o 2;
 R² representa

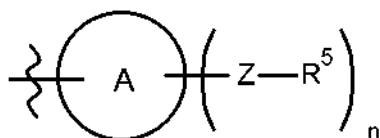


- 30 en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos; n
 es 0, 1, 2 o 3; cada Z es un grupo seleccionado independientemente de -(CHR^a)_p-, -(CHR^a)_p-O-(CHR^a)_r-,
 -(CHR^a)_p-NR^a-(CHR^a)_r-, -C(=O)-, C(=O)NR^a- y -NR^aC(=O)(CHR^a)_p-, en los que p es 0, 1 o 2; y r es 0, 1, 2 o 3;
 y cada R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:
- 35 - H, halógeno, OR^b, o NR^aR^b;
 - un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, opcionalmente
 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH,
 =O, NR^aR^b, grupos O-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de
 halógeno, O-alquilo C₁₋₄, OH y NR^aR^b;
 - grupos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄, cada
 40 uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
 halógeno, O-alquilo C₁₋₄, OH y NR^aR^b;
 - NO₂; CN; O.CO.R^c; NR^a.COR^c; NR^aCO₂R^b; C(=NH)NH₂; SO₂R^c; NR^aSO₂R^c; y CH(CF₃)NH₂;

- o dos grupos $Z-R^5$ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(CHR^a)_r-(CHR^5)_r-$ $(CHR^a)_r-$, en la que el resto $-CHR^5-$ se puede reemplazar con $-O-$ o $-NR^5-$ y cada r es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; o un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-NR^a.CO.(CH_2)_q-$, en la que un resto $-CH_2-$ se puede reemplazar con $-O-$ o $-NR^a-$; y cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C_{1-4} , halógeno, SO_2R^c , $CONHR^c$, $NR^a.COR^c$, COR^c , $N(R^a)_2$ y fenilo; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a ;
- R^c representa un átomo de hidrógeno; un grupo $-NR^aR^b$; un grupo cicloalquilo C_{3-8} , en el que un resto CH_2 se puede reemplazar opcionalmente con un átomo de oxígeno o un grupo NR^b ; o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un OH, O-alquilo C_{1-4} o un grupo NR^aR^b ;
- R^d representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ; q representa 1, 2 o 3;
- R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un átomo de halógeno; y R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un átomo de halógeno;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa un grupo pirrolidina, morfolina, piperazina, piperidina, azetidina, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, tiomorfolina, homopiperazina, homomorfolina, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo o un grupo 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor; OH; CN; COR^c ; CO_2R^a ; $CONHR^d$; metoxi y alquilo C_{1-4} sustituido con $CONH_2$ o $NHCOMe$.
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^1 representa un anillo de pirrolidina o un grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un átomo de flúor.
4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 representa



- en la que A es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos; n es 1 o 2;
- cada Z es un grupo seleccionado independientemente de $-(CHR^a)_p-$, $-O-(CHR^a)_r$, $-NR^a-(CHR^a)_r$, $-C(=O)-$ y $-NR^aC(=O)(CHR^a)_p-$, en los que p es 0, 1 o 2;
- y cada R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, halógeno, OR^b o NR^aR^b ;
 - un anillo de heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno, OH, =O, NR^aR^b , O-alquilo C_{1-4} y grupos alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH;
 - grupos alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OMe, OH y NR^aR^b ;
 - CN, SO_2R^c y $NR^aSO_2R^c$; o
- o $n = 2$ y dos grupos $Z-R^5$ en átomos de anillo adyacentes junto con los dos átomos de anillo adyacentes forman un anillo condensado de 5-7 miembros compuesto por los dos átomos de anillo adyacentes y $-(CHR^a)_r-(CHR^5)_r-(CHR^a)_r-$, en la que el resto $-CHR^5-$ se puede reemplazar con $-NR^5-$ y cada r es independientemente 1 o 2; y
- cada R^a representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; y
 - cada R^b representa independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH, O-alquilo C_{1-4} , halógeno y SO_2R^c ; o un grupo cicloalquilo C_{3-8} en el que un resto CH_2 se puede reemplazar con un átomo de oxígeno o un grupo NR^a ; y
 - cada R^c representa $-NR^aR^b$ o un grupo metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es fenilo, piridina o pirazol.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es 1.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^5 es un grupo seleccionado independientemente de:

- H, OH, NR^aR^b o ciclopropilo;
 - un anillo de heterocicilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de F, OH, =O, O-alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituidos con halógeno, OMe u OH; y
 - alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁵ es un grupo seleccionado independientemente de:
- H, OH, o NR^aR^b; y
 - un anillo de heterocicilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o un anillo de heterocicilo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo o un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de grupos F, =O, alquilo C₁₋₄, OMe y OH;
 - alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que cada uno de R³ y R⁴ representa independientemente un grupo metilo, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:
- 3-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;
 3-[4-(5-Ciano-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
 5-[2-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[3-(piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 5-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[3-(4-Metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino-piridin-2-il]-acetamida);
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 3-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-N-piperidin-4-il-benzamida;
 3-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;
 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 3-[4-[5-Ciano-6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;
 2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino-piridin-2-il)-2-dimetilamino-propionamida;
 (5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetamida;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino-piridin-2-il)-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-acetamida;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-piperazin-1-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 4-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino-piridin-2-il)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-acetamida;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(4-morfolin-4-il-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-piperazin-1-il-acetamida;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-propionamida;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 N-(4-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino-piridin-2-il)-2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetamida;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-Amino-N-(5-[4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-metil-propionamida;

- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 (5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-amida del ácido (S)-
 pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-
 acetamida;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-
 1-il)-acetamida;
- 10 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il)-
 nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 15 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-N-metil-2-morfolin-4-il-
 acetamida;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-N-metil-2-morfolin-4-il-
 acetamida;
- 20 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[6-((2-metoxi-etilamino)-metil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[2-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 25 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-(((2-metoxi-etil)-metil-amino)-metil)-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-
 nicotinonitrilo
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(3-metoxi-azetid-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 5-[2-(6-Morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-[1,4] oxazepan-4-il-nicotinonitrilo;
- 30 N-(5-[4-(5-Ciano-6-[1,4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
 N-(5-[4-(5-Ciano-6-[1,4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-
 acetamida;
 5-[5-Fluoro-2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-[1,4]oxazepan-4-il-nicotinonitrilo;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-
 acetamida;
- 35 5-[5-Fluoro-2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo;
 N-(4-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-
 acetamida;
 5-[2-(6-Morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-nicotinonitrilo;
- 40 N-(4-[4-[5-Ciano-6-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-
 acetamida;
 N-(4-[4-(5-Ciano-6-[1,4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-
 acetamida;
- 45 5-[5-Fluoro-2-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-[1,4]oxazepan-4-il-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(1-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-
 nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[6-((2-metanosulfonil-etilamino)-metil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il)-
 nicotinonitrilo
- 50 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(2-morfolin-4-ilmetil-piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[2-((2-hidroxi-etil)-metil-amino)-piridin-4-ilamino]-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-[1,4]oxazepan-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 55 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-(((2-hidroxi-etil)-metil-amino)-metil)-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-
 nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(4-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-
 nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(2-[5-((2-metoxi-etilamino)-metil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il)-nicotinonitrilo;
- 60 5-[2-[6-(1-Amino-1-etil-etil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo;
 N-(5-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
 5-[2-(6,7-Dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo;
 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[6-(3-hidroxi-3-metil-azetid-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-
 nicotinonitrilo;
- 65 N-(4-[4-[5-Ciano-6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-
 acetamida;

- N-(5-{4-[5-Ciano-6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
- N-[5-(4-{5-Ciano-6-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-il]-acetamida;
- 5 5-[2-[6-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-nicotinonitrilo;
- 3-(4-{5-Ciano-6-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;
- 5-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-nicotinonitrilo;
- 10 3-(4-{5-Ciano-6-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)amino]-piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamino)-N-piperidin-4-il-benzamida;
- 2-(2-Metoxi-etilamino)-5-[2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Metilamino-5-[2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-(2-Hidroxi-etilamino)-5-[2-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 3-[4-(6-Amino-5-ciano-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;
- 15 2-Ciclopropilamino-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-Ciclopropilamino-5-[5-fluoro-2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- N-[4-[4-(5-Ciano-6-ciclopropilamino-piridin-3-il)-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il]-2-morfolin-4-il-acetamida;
- 2-Ciclopropilamino-5-[5-fluoro-2-[2-(2-metoxi-etilamino)-piridin-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 5-[2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo;
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[2-(2-metoxi-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 20 5-[2-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo;
- 4-[4-(5-Ciano-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida;
- 5-[2-[1-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo;
- 5-[2-[1-((R)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo;
- 25 Ácido (R)-1-{3-ciano-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il}-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-Metil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido (R)-1-{3-ciano-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il}-pirrolidina-2-carboxílico;
- 2-((S)-2-Ciano-pirrolidin-1-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- Amida del ácido (R)-1-{3-ciano-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il}-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 2-(3-Hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-5-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 5-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotinonitrilo;
- 5-[2-[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotinonitrilo
- Amida del ácido 5-[4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-piridina-2-carboxílico;
- 4-[4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
- 35 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-5-[2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 40 N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida;
- 2-Bencilamino-N-(5-{4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-propionamida;
- 2-Amino-N-(5-{4-[5-ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-propionamida;
- 45 N-(5-{4-[5-Ciano-6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetamida;
- 5-[2-(6-Amino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-nicotinonitrilo;
- N-(1-{3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(1-{3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-2-il)-acetamida;
- 50 N-(1-{3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-il)-acetamida;
- 5-[2-(6-Morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-nicotinonitrilo;
- 2-{3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilamino}-propionamida;
- 2-((3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il)-metil-amino)-propionamida;
- 2-{3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilamino}-3-metil-butiramida;
- 55 2-[Metil-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 5-[2-(6-Morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-nicotinonitrilo;
- 2-Ciclopropilamino-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- 60 6-[2-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-pirrolidin-1-il-piridina-2-carbonitrilo;
- 3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- Amida del ácido 2'-ciano-6'-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico;
- N-(5-{4-[6-Ciano-5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;
- 65 N-(5-{4-[6-Ciano-5-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida;

- 3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
 3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
 N-(5-{4-[6-Ciano-5-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-acetamida;
- 5 N-(5-{4-[6-Ciano-5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-acetamida;
- 3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-(2-{6-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il)-piridina-2-carbonitrilo;
- 10 6-(2-{6-[2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il)-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-il)-piridina-2-carbonitrilo;
- 3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-[2-{6-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- 3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-[2-{6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- 15 3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-[2-{6-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- 3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-[2-(6-[[2-metoxi-etil]-metil-amino]-metil)-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- 20 6-[5-Fluoro-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo;
- 3-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-6-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- 3-Dimetilamino-6-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- 3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-[2-{6-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- 25 3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-6-(2-{6-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-3-ilamino}-pirimidin-4-il)-piridina-2-carbonitrilo;
- 2-(1-{3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il)-acetamida;
- 2-(2-Metil-morfolin-4-il)-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 2-(3-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 30 2-(3-Difluorometoxi-pirrolidin-1-il)-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 3-(1-{3-Ciano-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il)-propionamida;
- 2-[Metil-(tetrahydro-furan-3-il)-amino]-5-[2-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo;
- 6-[2-(6-Morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-3-[1,4]oxazepan-4-il-piridina-2-carbonitrilo;
- 6-[2-(6-Morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-piridina-2-carbonitrilo
- 35 N-{5-[4-(6-Ciano-5-[1,4]oxazepan-4-il-piridin-2-il)-pirimidin-2-ilamino]-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il}-acetamida;
- N-(5-{4-[6-Ciano-5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-piridin-2-il]-pirimidin-2-ilamino}-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il}-acetamida

o una sal del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado.
- 40 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, que también contiene un principio activo adicional.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, para su uso como un medicamento.
14. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque** es para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios y de reparación de tejidos, enfermedad inflamatoria del intestino, asma y trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC); osteoartritis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis; enfermedades autoinmunes; rechazo de tejidos y órganos, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, aterosclerosis, reestenosis, obesidad, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, caquexia, inflamación asociada a infección, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, Ataxia-Telangiectasia, glaucoma de ángulo abierto primario y choque séptico.
- 45 15. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque** es para su uso en la prevención o el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer en el que el crecimiento tumoral y/o la supervivencia depende de la actividad de la quinasa IKKε, cánceres que albergan mutaciones de Ras y tumores dependientes de Ras, y cánceres que implican la amplificación del lugar génico 1q32, cánceres que albergan mutación de K-ras y tumores dependientes de K-ras, cánceres que albergan mutaciones de Ras y cánceres que son dependientes de Ras, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, mieloma y leucemia.
- 50 55