Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

CSA220985

QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

SOLICITUD PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 08-127139

54. **TÍTULO** 3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 213/85

71. **SOLICITANTE** WYETH

DOMICILIO DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. 79.143.366 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** NOVIEMBRE 28, 2008

(FORMA P-10) Pb

FN. 15-01-2009

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-127139- -00000-0000
Fecha: 2008-11-28 15:55:49 Dep: 2020 NUEVA CREACION
Tra: 11 PATENTES Y II Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 509

ación

FORMULARIO ÚNICO DE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

080061

(1) SOLICITUD DE :

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad
[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Nueva Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500 Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 28281

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: COLE, Derek, Cecil; BOSCHELLI, Diane, Harris; WANG, Yanong, Daniel; ASSELIN, Magda; JOSEPH-MCARTHY, Diane, Marie; PRASHAD, Amarnauth, Shastrie; WISSNER, Allan; DUSHIN, Russell; WU, Biqi; TUMEY, Lawrence, Nathan; NIU, Chuan, S.; CHEN, Joan;

Dirección: 14 Renfrew Road, New City, Nueva York 10956, Estados Unidos de América; 3A Elyse Drive, New City, Nueva York 10956, Estados Unidos de América; 39 Scheurman Terrace, Warren, Nueva Jersey 07059, Estados Unidos de América; 64 Ackerman Drive, Mahwah, Nueva Jersey 07430, Estados Unidos de América; 46 Carleton Circle, Belmont, Massachusetts 02478, Estados Unidos de América; 18 Parliament Drive, New City, Nueva York 10956, Estados Unidos de América; 31 Wood Avenue, Ardsley, Nueva York 10502, Estados Unidos de América; 188 South Mountain Pass, Garrison, Nueva York 10524, Estados Unidos de América; 24 Old Middletown Road, Nanuet, Nueva York 10954, Estados Unidos de América; 562 Shore Drive, New Windsor, Nueva York 12553, Estados Unidos de América; 246 Lancaster Way, Cheshire, Connecticut 06410, Estados Unidos de América; 38-07 149th Place, Flushing, Nueva York 11354, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Domiciliados en Estados Unidos de América

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/013954 Fecha 13.06.2007

Publicación Internacional No. WO/2007/146376 Fecha 21.12.2007

(6) Título (54) 3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 213/85, A61K 31/465, C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 405/12, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 471/04

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	US	13.06.2006	60/813,060

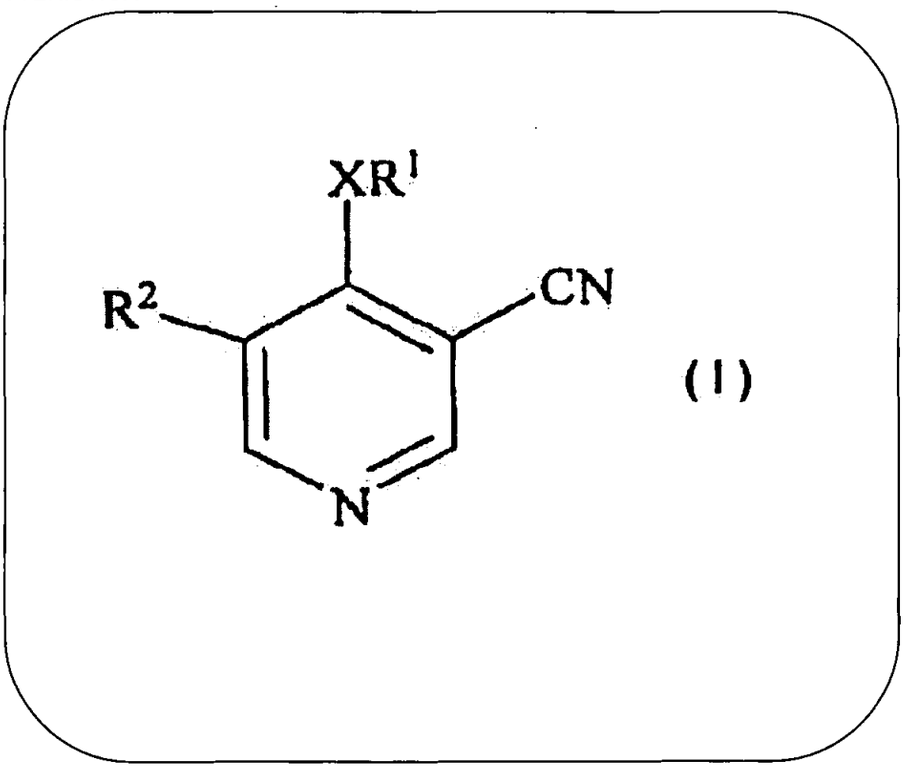
(9) Comprobante de pago No. 08-82,847 **Fecha** OCT-20-2008

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros:

(11) **FIGURA CARACTERISTICA**



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2008/10/19

- 02[illegible]3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 82,847
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-127139- -00000-0000
Fecha: 2008-11-28 15:55:49 Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTES Y R Eve: 378 PASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 509

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102249184	20/10/2008	55,994,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= =

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

(Fdo.) Michelle L. McGowan

[Sello] MICHELLE L. McGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

26 NOV 2008
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ALMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

000005

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey

6. el día 28 de julio de 2008

7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. No. A334737

9. Sello/Timbre: 10. Firma

(Sello del Estado de Nueva Jersey) (Fdo.) R. David Rousseau

= =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

26 NOV 2008
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE SAUTIER
NOTARIA ONCE (11)

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

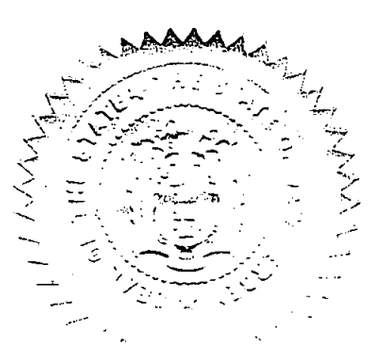
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008

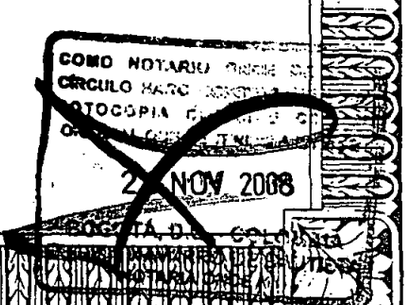
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A334737

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE





AKER & McKENZIE

Colombia

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

7

POWER OF ATTORNEY

he undersigned.

WYETH

ith offices at

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America**

eclares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

l members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., ith domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., olombia, and for so long as they remain members of the law rm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the rotection of my (our) industrial property for which purpose I ve) authorize the said attorneys to represent me (us) before dministrative, and judicial authorities or persons, in all matters oncerning the following: a) obtainment of patents, including ling of assignments, change of name or address, and at my (our) ecific direction, voluntary cancellation, defending and filing of ppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in eneral the civil, criminal, and administrative processes relating to ose rights.

hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this ompany by the aforementioned attorneys with respect to the ientioned matters.

)one and subscribed in

)n the 25th day of July, 2008

Gale F. Matthews
ssistant Secretary

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

Gale F. Matthews
Subsecretario

Firma de la persona que firma el Poder

26 NOV 2008
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th day of **July**

2008 , the undersigned Notary

CERTIFIES

That **Gale F. Matthews**

set his hand on the foregoing document.

That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

That the judicial person **WYETH**
having its home office in
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio

de 2008 , el suscrito Notario

DA FE

1 Que Gale F. Matthews

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de mayo de 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public

El Notario Público

MICHELLE L. McGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

COSO NOTARIAL
PODER
ORIGINAL
28 NOV 2008
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 669/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 26 de noviembre de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= =

Cesión a WYETH del invento titulado "3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102140

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Registros Internacionales de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para el Expediente No. AM102140 de Wyeth, correspondiente a la U.S.S.N. 11/818,119, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA"), fechada el 12 de noviembre de 2007 de Diane Harris Boschelli, Yanong Daniel Wang, Amarnauth Shastrie Prashad, Allan Wissner, Biqi Wu, Chuan S. Niu y Joan Chen; y fechada el 13 de noviembre de 2007 de Derek Cecil Cole, Magda Asselin, Russell Dushin y Lawrence Nathan Tumey; y fechada el 21 de noviembre de 2007 de Diane Marie Joseph McCarthy a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 8 días del mes de septiembre de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Asociada para Registros Internacionales

PARA USO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
Condado de Morris)

A los 8 días del mes de septiembre de 2008, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Registros Internacionales de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Barbara A. Kiely
Notario Público

(Sello notarial en relieve)

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 20 de junio de 2009

Expediente No.: AM102140
Patente

Cesión de Invento

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación válida y valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: Derek Cecil COLE
Residencia: 14 Renfrew Road, New City, NY 10956
Ciudadanía: Irlanda

(2) Nombre Completo del Inventor: Diane Harris BOSCHELLI
Residencia: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América

011

(3) Nombre Completo del Inventor: Yanong Daniel WANG
Residencia: 39 Scheurman Terrace, Warren, NJ 07059
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(4) Nombre Completo del Inventor: Magda ASSELIN
Residencia: 64 Ackerman Drive, Mahwah, NJ 07430
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(5) Nombre Completo del Inventor: Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY
Residencia: 46 Carleton Circle, Belmont, MA 02478
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(6) Nombre Completo del Inventor: Amarnauth Shastrie PRASHAD
Residencia: 18 Parliament Drive, New City, NY 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(7) Nombre Completo del Inventor: Allan WISSNER
Residencia: 31 Wood Avenue, Ardsley, NY 10502
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(8) Nombre Completo del Inventor: Russell DUSHIN
Residencia: 188 South Mountain Pass, Garrison, NY 10524
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(9) Nombre Completo del Inventor: Biqi WU
Residencia: 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(10) Nombre Completo del Inventor: Lawrence Nathan TUMEY
Residencia: 562 Shore Drive, New Windsor, NY 12553
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(11) Nombre Completo del Inventor: Chuan S. NIU
Residencia: 246 Lancaster Way, Cheshire, CT 06410
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(12) Nombre Completo del Inventor: Joan CHEN
Residencia: 38-07 149th Place, Flushing, NY 11354
Ciudadanía: Canadá

---

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

RIA TERESA IADA R.
TRADUCTORA OFICIAL
(RESOLUCION No. 4183
DE HACIENDA

3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud de los E.U. No. 11/818,119 presentada el: 13 de junio de 2007

[ ] Yo/nosotros, el CEDENTE que firma/firmamos a continuación, por la presente autorizo/autorizamos y solicito/solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez que éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0169
DE MIRAFLORES

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y

cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

(Fdo.) Derek Cecil Cole — Noviembre 13, 2007
Derek Cecil COLE — Fecha

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 669/08
DE SOLICITUDES

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 13 días del mes de noviembre de 2007, compareció personalmente ante mí Derek Cecil COLE, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(Fdo.) Diane Harris Boschelli — Noviembre 12, 2007
Diane Harris BOSCHELLI — Fecha

015

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 12 días del mes de noviembre de 2007, compareció personalmente ante mí Diane Harris BOSCHELLI, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

MARÍA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. [illegible]
DE MIRAFLORES

(Fdo.) Yanong Daniel Wang
Yanong Daniel WANG

Diciembre 12, 2007
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 12 días del mes de diciembre de 2007, compareció personalmente ante mí Yanong Daniel WANG, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

16

(Fdo.) Magda Asselin — Noviembre 13, 2007
Magda ASSELIN — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 13 días del mes de noviembre de 2007, compareció personalmente ante mí Magda ASSELIN, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(Fdo.) Diane Marie Joseph-McCarthy — Noviembre 21, 2007
Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY — Fecha

RECONOCIMIENTO

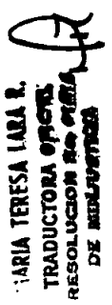
Estado de Massachusetts }
ss:
Condado de Middlesex }

17

A los 21 días del mes de noviembre de 2007, compareció personalmente ante mí Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY, quien me demostró mediante prueba de identidad satisfactoria en la forma de una Licencia de Conducción de Massachusetts ser la persona cuyo nombre suscribe el documento anterior o adjunto, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Geraldine R. Gomes
Notario Público

[Sello] GERALDINE R. GOMES
Notario Público
Estado de Massachusetts
Mi comisión expira el 18 de mayo de 2012



(Fdo.) Amarnauth Shastrie Prashad — Diciembre 12, 2007
Amarnauth Shastrie PRASHAD — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 12 días del mes de diciembre de 2007, compareció personalmente ante mí Amarnauth Shastrie PRASHAD, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(Fdo.) Allan Wissner
Allan WISSNER

Diciembre 12, 2007
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 12 días del mes de diciembre de 2007, compareció personalmente ante mí Allan WISSNER, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0169
DE [illegible]

(Fdo.) Russell Dushin
Russell DUSHIN

Noviembre 13, 2007
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 13 días del mes de noviembre de 2007, compareció personalmente ante mí Russell DUSHIN, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(Fdo.) Biqi Wu — Noviembre 12, 2007
Biqi WU — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 12 días del mes de noviembre de 2007, compareció personalmente ante mí Biqi Wu, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Lawrence Nathan Tumey — Noviembre 13, 2007
Lawrence Nathan TUMEY — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 13 días del mes de noviembre de 2007, compareció personalmente ante mí Lawrence Nathan TUMEY, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(Fdo.) Chuan S. Niu — Noviembre 12, 2007
Chuan S. NIU — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 12 días del mes de noviembre de 2007, compareció personalmente ante mí Chuan S. NIU, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(Fdo.) Joan Chen
Joan CHEN

Noviembre 12, 2007
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 12 días del mes de noviembre de 2007, compareció personalmente ante mí Joan CHEN, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0669
DE [illegible]

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 12 de septiembre de 2008
7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. No. A339842

9. Sello/Timbre:

(El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey)

10. Firma

(Fdo.) R. David Rousseau

= =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL

PC 023

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 12TH DAY OF SEPTEMBER 2008

7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A339842

9. SEAL/STAMP



10. SIGNATURE

AM102140 007024

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, International Filing Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for Wyeth's Docket No. AM102140, corresponding to U.S.S.N. 11/818,119, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "SUBSTITUTED 3-CYANOPYRIDINES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS") dated November 12, 2007 from Diane Harris Boschelli, Yanong Daniel Wang, Amarnauth Shastrie Prashad, Allan Wissner, Biqi Wu, Chuan S. Niu and Joan Chen; and dated November 13, 2007 from Derek Cecil Cole, Magda Asselin, Russell Dushin and Lawrence Nathan Tumey; and dated November 21, 2007 from Diane Marie Joseph-McCarthy to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 8th day of September, 2008 at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

Michelle L. McGowan
International Filing Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 8th day of September, 2008 before me personally appeared Michelle L. McGowan, International Filing Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

Barbara A. Kiely Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

025

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Derek Cecil COLE
Residence: 14 Renfrew Road, New City, NY 10956
Citizenship: Ireland

---

(2) Full Name of Inventor: Diane Harris BOSCHELLI
Residence: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956
Citizenship: United States of America

---

(3) Full Name of Inventor: Yanong Daniel WANG
Residence: 39 Scheurman Terrace, Warren, NJ 07059
Citizenship: United States of America

---

(4) Full Name of Inventor: Magda ASSELIN
Residence: 64 Ackerman Drive, Mahwah, NJ 07430
Citizenship: United States of America

---

(5) Full Name of Inventor: Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY
Residence: 46 Carleton Circle, Belmont, MA 02478
Citizenship: United States of America

---

(6) Full Name of Inventor: Amarnauth Shastrie PRASHAD
Residence: 18 Parliament Drive, New City, NY 10956
Citizenship: United States of America

---

(7) Full Name of Inventor: Allan WISSNER
Residence: 31 Wood Avenue, Ardsley, NY 10502
Citizenship: United States of America

---

(8) Full Name of Inventor: Russell DUSHIN
Residence: 188 South Mountain Pass, Garrison, NY 10524
Citizenship: United States of America

---

(9) Full Name of Inventor: Biqi WU
Residence: 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954
Citizenship: United States of America

---

(10) Full Name of Inventor: Lawrence Nathan TUMEY
Residence: 562 Shore Drive, New Windsor, NY 12553
Citizenship: United States of America

---

(11) Full Name of Inventor: Chuan S. NIU
Residence: 246 Lancaster Way, Cheshire, CT 06410
Citizenship: United States of America

---

(12) Full Name of Inventor: Joan CHEN
Residence: 38-07 149th Place, Flushing, NY 11354
Citizenship: Canada

---

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
SUBSTITUTED 3-CYANOPYRIDINES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Application No. 11/818,119 filed on: June 13, 2007

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Derek Cecil COLE — Date: Nov 13, 2007

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland ss:

On the 13 day of November 2007, Derek Cecil COLE personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-2010

Notary Public

Diane Harris BOSCHELLI — Date: Nov 12, 2007

000028

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland ss:

On the 12 day of November 2007, Diane Harris BOSCHELLI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-20 10

Notary Public

Yanong Daniel WANG — Date: 12/12/07

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland ss:

On the 12 day of December 2007, Yanong Daniel WANG personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified In Rockland County
My Commission Expires 12-26-20 10

Notary Public

Magda ASSELIN — Date: 11/13/2007

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland ss:

On the 13 day of November 2007, Magda ASSELIN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-20 10

Janice A. White
Notary Public

Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY — Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____
County of _____ ss:

On the day of 2007, before me, personally appeared Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY, proved to me through satisfactory evidence of identity which was _____ to be the person whose name is signed on the preceding or attached document, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Magda ASSELIN Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____
ss:
County of _____

On the day of 2007, Magda ASSELIN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Diane Joseph-McCarthy 11/21/07
Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Massachusetts
ss:
County of Middlesex

On the 21st day of November 2007, before me, personally appeared Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY, proved to me through satisfactory evidence of identity which was MA Drivers License to be the person whose name is signed on the preceding or attached document, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

GERALDINE R. GOMES
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires May 18, 2012

Notary Public

A. S. Prashad
Amarnauth Shastrie PRASHAD

12/12/07
Date

00 31

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland
ss:

On the 12 day of December 2007, Amarnauth Shastrie PRASHAD personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-20 10

Janice A. White
Notary Public

Allan Wissner
Allan WISSNER

12/12/07
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland
ss:

On the 12 day of December 2007, Allan WISSNER personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-20 10

Janice A. White
Notary Public

Russell DUSHIN — Date: NOV 13, 2007

00-032

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland ss:

On the 13 day of November 2007, Russell DUSHIN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-20 10

Janice A. White
Notary Public

Biqi WU — Date: 11/12/2007

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland ss:

On the 12th day of November 2007, Biqi WU personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-20 11

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

Lawrence Nathan TUMEY

11/13/2007
Date

53

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland ss:

On the 13 day of November 2007, Lawrence Nathan TUMEY personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-20 10

Notary Public

Chuan S. NIU

11/12/2007
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland ss:

On the 12 day of November 2007, Chuan S. NIU personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-20 10

Notary Public

Joan CHEN

11/12/2007
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Rockland ss:

On the 12 day of November 2007, Joan CHEN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
Notary Public - State of New York
No. 01-WH6052604
Qualified in Rockland County
My Commission Expires 12-26-2010

Janice A. White
Notary Public

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 668/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 26 de noviembre de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= =

Cesión a WYETH del invento titulado "3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102140

DECLARACIÓN JURAMENTADA

MARIA TERESA LARA R. TRADUCTORA OFICIAL RESOLUCION No. ... DE MINJUSTICIA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Registros Internacionales de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/813,060, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA"), fechada el 24 de julio de 2006 de Derek Cecil Cole y Russell Dushin; y fechada el 25 de julio de 2006 de Diane Harris Boschelli, Yanong Daniel Wang, Magda Asselin, Amarnauth Shastrie Prashad y Allan Wissner; y fechada el 11 de agosto de 2006 de Diane Marie Joseph McCarthy a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 28 días del mes de agosto de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Asociada para Registros Internacionales

PARA USO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
Condado de Morris)

A los 28 días del mes de agosto de 2008, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Registros Internacionales de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Barbara A. Kiely
Notario Público

(Sello notarial en relieve)

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 20 de junio de 2009

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0685
DE 8/IX/1978

Expediente No.: AM102140 L1
Patente

Cesión de Invento

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación válida y valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: Derek Cecil COLE
Residencia: 14 Renfrew Road, New City, NY 10956
Ciudadanía: Irlanda

(2) Nombre Completo del Inventor: Diane Harris BOSCHELLI
Residencia: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(3) Nombre Completo del Inventor: Yanong Daniel WANG
Residencia: 39 Scheurman Terrace, Warren, NJ 07059
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(4) Nombre Completo del Inventor: Magda ASSELIN
Residencia: 64 Ackerman Drive, Mahwah, NJ 07430
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(5) Nombre Completo del Inventor: Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY
Residencia: 46 Carleton Circle, Belmont, MA 02478
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(6) Nombre Completo del Inventor: Amarnauth Shastrie PRASHAD
Residencia: 18 Parliament Drive, New City, NY 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(7) Nombre Completo del Inventor: Allan WISSNER
Residencia: 31 Wood Avenue, Ardsley, NY 10502
Ciudadanía: Estados Unidos de América

---

(8) Nombre Completo del Inventor: Russell DUSHIN
Residencia: 188 South Mountain Pass, Garrison, NY 10524
Ciudadanía: Estados Unidos de América

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0
DE MINISTERIO

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones

territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/813,060 presentada el: 13 de junio de 2006

[ ] Yo/nosotros, el CEDENTE que firma/firmamos a continuación, por la presente autorizo/autorizamos y solicito/solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez que éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

ARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 07/08
DE SURVINTEC

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0180
DE SUSTITUCION

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

(Fdo.) Derek Cecil Cole
Derek Cecil COLE

Julio 24, 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 24 días del mes de julio de 2006, compareció personalmente ante mí Derek Cecil COLE, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 668/08
DE MIAMI-DADE

(Fdo.) Diane Harris Boschelli — Julio 25, 2006
Diane Harris BOSCHELLI — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 25 días del mes de julio de 2006, compareció personalmente ante mí Diane Harris BOSCHELLI, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(Fdo.) Yanong Daniel Wang — Julio 25, 2006
Yanong Daniel WANG — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 25 días del mes de julio de 2006, compareció personalmente ante mí Yanong Daniel WANG, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Magda Asselin — Julio 25, 2006
Magda ASSELIN — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 668/08
DE SIMATRAM

A los 25 días del mes de julio de 2006, compareció personalmente ante mí Magda ASSELIN, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(Fdo.) Diane Marie Joseph-McCarthy — Agosto 11, 2006
Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY — Fecha

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 668/08
DE MINJUSTICIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Massachusetts }
ss:
Condado de Middlesex }

A los 11 días del mes de agosto de 2006, compareció personalmente ante mí Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY, quien me demostró mediante prueba de identidad satisfactoria en la forma de una Licencia de Conducción de Massachusetts ser la persona cuyo nombre suscribe el documento anterior o adjunto, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Geraldine R. Gomes
Notario Público

[Sello] GERALDINE R. GOMES
Notario Público
Estado de Massachusetts
Mi comisión expira el 18 de mayo de 2012

00043

(Fdo.) Amarnauth Shastrie Prashad — Julio 25, 2006
Amarnauth Shastrie PRASHAD — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 25 días del mes de julio de 2006, compareció personalmente ante mí Amarnauth Shastrie PRASHAD, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 668/08
DE [illegible]

(Fdo.) Allan Wissner — Julio 25, 2006
Allan WISSNER — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 25 días del mes de julio de 2006, compareció personalmente ante mí Allan WISSNER, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Russell Dushin — Julio 24, 2006
Russell DUSHIN — Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 24 días del mes de julio de 2006, compareció personalmente ante mí Russell DUSHIN, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 668/08
DE MINJUSTRA

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey

6. el día 3 de septiembre de 2008

7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. No. A338911

9. Sello/Timbre: 10. Firma

(El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey) (Fdo.) R. David Rousseau

= =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

:RIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

66 P46

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

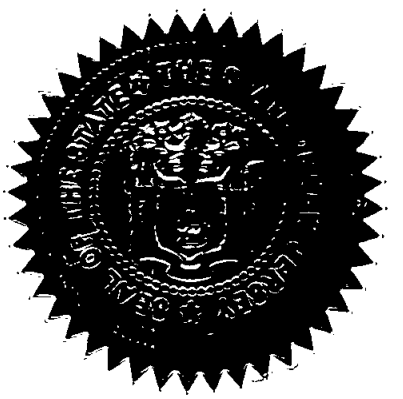
6. THE 3RD DAY OF SEPTEMBER 2008

7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A338911

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE





AM102140

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, International Filing Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/813,060, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "SUBSTITUTED 3-CYANOPYRIDINES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS") dated July 24, 2006 from Derek Cecil Cole and Russell Dushin; and dated July 25, 2006 Diane Harris Boschelli, Yanong Daniel Wang, Magda Asselin, Amarnauth Shastrie Prashad and Allan Wissner; and dated August 11, 2006 from Diane Marie Joseph-McCarthy to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 28th day of August, 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

Michelle L. McGowan
International Filing Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 28th day of August, 2008, before me personally appeared Michelle L. McGowan, International Filing Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Derek Cecil COLE
Residence: 14 Renfrew Road, New City, NY 10956
Citizenship: Ireland

---

(2) Full Name of Inventor: Diane Harris BOSCHELLI
Residence: 3A Elyse Drive, New City, NY 10956
Citizenship: United States of America

---

(3) Full Name of Inventor: Yanong Daniel WANG
Residence: 39 Scheurman Terrace, Warren, NJ 07059
Citizenship: United States of America

---

(4) Full Name of Inventor: Magda ASSELIN
Residence: 64 Ackerman Drive, Mahwah, NJ 07430
Citizenship: United States of America

---

(5) Full Name of Inventor: Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY
Residence: 46 Carleton Circle, Belmont, MA 02478
Citizenship: United States of America

---

(6) Full Name of Inventor: Amarnauth Shastrie PRASHAD
Residence: 18 Parliament Drive, New City, NY 10956
Citizenship: United States of America

---

(7) Full Name of Inventor: Allan WISSNER
Residence: 31 Wood Avenue, Ardsley, NY 10502
Citizenship: United States of America

---

(8) Full Name of Inventor: Russell DUSHIN
Residence: 188 South Mountain Pass, Garrison, NY 10524
Citizenship: United States of America

---

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
SUBSTITUTED 3-CYANOPYRIDINES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/813,060 filed on: June 13, 2006

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Derek Cecil COLE — Date: July 24, 2006

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 24 day of July 2006, Derek Cecil COLE personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06

Notary Public

Diane Harris BOSCHELLI — Date: July 25, 2006

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 25 day of July 2006, Diane Harris BOSCHELLI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06

Notary Public

Yanong Daniel Wang 7/25/06
Yanong Daniel WANG Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 25th day of July 2006, Yanong Daniel WANG personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6086816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-20 07

Roseann D. Jastrow
Notary Public

Magda Asselin July 25th / 2006
Magda ASSELIN Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 25 day of July 2006, Magda ASSELIN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06

Janice A. White
Notary Public

Diane M. Joseph-McCarthy 8/11/06
Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Massachusetts
County of Middlesex } ss:

On the 11th day of August 2006, before me, personally appeared Diane Marie JOSEPH-MCCARTHY, proved to me through satisfactory evidence of identity which was MA License ID to be the person whose name is signed on the preceding or attached document, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth

GERALDINE R. GOMES
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires May 18, 2012

Notary Public

Amarnauth Shastrie PRASHAD 07/25/06
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 25 day of July 2006, Amarnauth Shastrie PRASHAD personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6086816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-20 07

Notary Public

53

Allan WISSNER

7/25/06
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
ss:
County of Rockland }

On the 25th day of July 2006, Allan WISSNER personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Notary Public

Russell DUSHIN

July 24, 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
ss:
County of ROCKLAND }

On the 24 day of JULY 2006, Russell DUSHIN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Notary Public

---

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/146376 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 213/85 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/013954

(22) International Filing Date: 13 June 2007 (13.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/813,060 13 June 2006 (13.06.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **WYETH** [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **COLE, Derek, Cecil** [IE/US]; 14 Renfrew Road, New City, NY 10956 (US). **BOSCHELLI, Diane, Harris** [US/US]; 3A Elyse Drive, New City, NY 10956 (US). **WANG, Yanong, Daniel** [US/US]; 39 Scheurman Terrace, Warren, NJ 07059 (US). **ASSELIN, Magda** [US/US]; 64 Ackerman Drive, Mahwah, NJ 07430 (US). **JOSEPH-MCARTHY, Diane, Marie** [US/US]; 46 Carleton Circle, Belmont, MA 02478 (US). **PRASHAD, Amarnauth, Shastrie** [US/US]; 18 Parliament Drive, New City, NY 10956 (US). **WISSNER, Allan** [US/US]; 31 Wood Avenue, Ardsley, NY 10502 (US). **DUSHIN, Russell** [US/US]; 188 South Mountain Pass, Garrison, NY 10524 (US). **WU, Biqi** [US/US]; 24 Old Middletown Road, Nanuet, NY 10954 (US). **TUMEY, Lawrence, Nathan** [US/US]; 562 Shore Drive, New Windsor, NY 12553 (US). **NIU, Chuan, S.** [US/US]; 246 Lancaster Way, Cheshire, CT 06410 (US). **CHEN, Joan** [CA/US]; 38-07 149th Place, Flushing, NY 11354 (US).

(74) Agents: **BARNHARD, Elizabeth, M.** et al.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

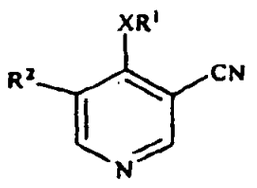
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*.

(88) Date of publication of the international search report:
13 March 2008

(54) Title: SUBSTITUTED 3-CYANOPYRIDINES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS



I

(57) Abstract: The present teachings provide compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein: X is selected from a) $-NR^3-Y-$, b) $-O-Y-$, c) $-S(O)_m-Y-$, d) $-S(O)_mNR^3-Y-$, e) $-NR^3S(O)_m-Y-$, f) $-C(O)NR^3-Y-$, g) $-C(S)NR^3-Y-$, h) $-NR^3C(O)-Y-$, i) $-NR^3C(S)-Y-$, j) $-C(O)O-Y-$, k) $-OC(O)-Y-$, and l) a covalent bond; Y, at each occurrence, independently is selected from a) a divalent C_{1-10} to alkyl group, b) a divalent C_{2-10} alkenyl group, c) a divalent C_{2-10} alkynyl group, d) a divalent C_{1-10} haloalkyl group, and e) a covalent bond; R^1 is selected from a) a C_{1-10} alkyl group, b) a C_{3-14}cycloalkyl group, c) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, d) a C_{8-14} polycyclic aryl group and e) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^4$; R^2 is a C_{6-14} aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 groups independently selected from $-Y-R^4$ Or $-O-Y-R^4$. The present teachings also provide methods of making the compounds of formula I, and methods of treating autoimmune and inflammatory diseases by administering a therapeutically effective amount of a compound or compounds of formula I to a mammal including a human.

WO 2007/146376 A3

SUBSTITUTED 3-CYANOPYRIDINES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

Field

[0001] The present teachings relate to substituted 3-cyanopyridines (also known as nicotinonitriles) that are capable of inhibiting protein kinases. The present teachings also relate to methods for the preparation of the substituted cyanopyridines and methods of their use. For example, the compounds of the present teachings can be useful for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases such as asthma and arthritis.

Introduction

[0002] Protein kinases are enzymes that catalyze the transfer of a phosphate group from adenosine triphosphate (ATP) to an amino acid residue (e.g., tyrosine, serine, threonine or histidine) on a protein. Regulation of these protein kinases is essential for the control of a wide variety of cellular events including proliferation and migration. A large number of diseases including various inflammatory diseases and autoimmune diseases such as asthma, colitis, multiple sclerosis, psoriasis, arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and joint inflammation, are associated with abnormal cellular events that are mediated by these kinases. *See, e.g.*, Salek-Ardakami, S. et al. (2004), *J. Immunology*, 173(10): 6440-47; Marsland, B. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200(2): 181-89; Tan, S, et al. (2006), *J. Immunology*, 176: 2872-79; Salek-Ardakami, S. et al. (2005), *J. Immunology*, 175(11): 7635-41; Anderson, K. et al. (2006), *Autoimmunity*, 39(6): 469-78; Healy, A. et al. (2006), *J. Immunology*, 177(3): 1886-93; Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; and Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197(11): 1525-35.

[0003] One class of serine/threonine kinases is the protein kinase C (PKC) family. This group of kinases consists of 10 members that share sequence and structural homology. The PKCs are divided into 3 groups and include the classic, the novel, and the atypical isoforms. The theta isoform (PKCθ) is a member of the novel calcium-independent class of PKCs (Baier, G. et al. (1993), *J. Biol. Chem.*, 268: 4997-5004). PKCθ is highly expressed in T cells (Mischak, H. et al. (1993),

FEBS Lett., 326: 51-5), with some expression reported in mast cells (Liu, Y. et al. (2001), *J. Leukoc. Biol.*, 69: 831-40), endothelial cells (Mattila, P. et al. (1994), *Life Sci.*, 55: 1253-60), and skeletal muscles (Baier, G. et al. (1994), *Eur. J. Biochem.*, 225: 195-203). It has been shown that PKCθ plays an essential role in T cell receptor (TCR)-mediated signaling (Tan, S.L. et al. (2003), *Biochem. J.*, 376: 545-52). Specifically, it has been observed that inhibiting PKCθ signal transduction, as demonstrated with two independent PKCθ knockout mouse lines, will result in defects in T cell activation and interleukin-2 (IL-2) production (Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197: 1525-35). It also has been shown that PKCθ-deficient mice show impaired pulmonary inflammation and airway hyperresponsiveness (AHR) in a Th2-dependent murine asthma model, with no defects in viral clearance and Th1-dependent cytotoxic T cell function (Berg-Brown, N.N. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 199: 743-52; Marsland, B.J. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200: 181-9). The impaired Th2 cell responses result in reduced levels of interleukin-4 (IL-4) and immunoglobulin E (IgE), contributing to the AHR and inflammatory pathophysiology.

[0004] Evidence also exists that PKCθ participates in the IgE receptor (FceRI)-mediated response of mast cells (Liu, Y. et al. (2001), *J. Leukoc. Biol.*, 69: 831-840). In human-cultured mast cells (HCMC), it has been demonstrated that PKC kinase activity rapidly localizes (in less than five minutes) to the membrane following FceRI cross-linking (Kimata, M. et al. (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257(3): 895-900). A recent study examining *in vitro* activation of bone marrow mast cells (BMMCs) derived from wild-type and PKCθ-deficient mice shows that upon FceRI cross-linking, BMMCs from PKCθ-deficient mice produced reduced levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNFα), and interleukin-13 (IL-13) in comparison with BMMCs from wild-type mice, suggesting a potential role for PKCθ in mast cell cytokine production in addition to T cell activation (Ciarletta, A.B. et al. (2005), poster presentation at the 2005 American Thorasic Society International Conference).

[0005] Other serine/threonine kinases include those of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway which consists of the MAP kinases (MAPK) (e.g., erk) and the MAPK kinases (MAPKK) (e.g., mek and their substrates). Members of

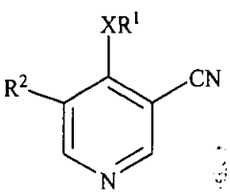
the raf family of kinases phosphorylate residues on mek. The cyclin-dependent kinases (cdks), including cdc2/cyclin B, cdk2/cyclin A, cdk2/cyclin E and cdk4/cyclin D, and others, are serine/threonine kinases that regulate mammalian cell division. Additional serine/threonine kinases include the protein kinases A and B. These kinases, known as PKA or cyclic AMP-dependent protein kinase and PKB (Akt), play key roles in signal transduction pathways.

[0006] Tyrosine kinases (TKs) are divided into two classes: the non-transmembrane TKs and transmembrane growth factor receptor TKs (RTKs). Growth factors, such as epidermal growth factor (EGF), bind to the extracellular domain of their partner RTK on the cell surface which activates the RTK, initiating a signal transduction cascade that controls a wide variety of cellular responses. In addition to EGF, there are several other RTKs including FGFR (the receptor for fibroblast growth factor (FGF)); flk-1 (also known as KDR), and flt-1 (the receptors for vascular endothelial growth factor (VEGF)); and PDGFR (the receptor for platelet derived growth factor (PDGF)). Other RTKs include tie-1 and tie-2, colony stimulating factor receptor, the nerve growth factor receptor, and the insulin-like growth factor receptor. In addition to the RTKs there is another family of TKs termed the cytoplasmic protein or non-receptor TKs. The cytoplasmic protein TKs have intrinsic kinase activity, are present in the cytoplasm and nucleus, and participate in diverse signaling pathways. There are a large number of non-receptor TKs including Abl, Jak, Fak, Syk, Zap-70 and Csk, and the Src family of kinases (SFKs) which include Src, Lck, Lyn, Fyn and others.

[0007] Certain pyridine and pyrimidine derivatives have been noted as kinase inhibitors. These compounds differ both in nature and placement of substituents at various positions when compared to the compounds of the present teachings.

Summary

[0008] The present teachings relate to substituted 3-cyanopyridines of formula **I**:



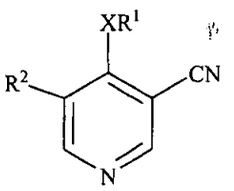
I

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters, wherein R^1, R^2, and X are defined as described herein.

[0009] The present teachings also relate to pharmaceutical compositions that include a pharmaceutically effective amount of one or more compounds of formula **I** (including their pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters) and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. Another aspect of the present teachings relates to methods of preparing the compounds of formula **I** and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters. The present teachings also provide methods of using the compounds of formula **I** and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters. In some embodiments, the present teachings provide methods of treating autoimmune and inflammatory diseases, such as asthma, colitis, multiple sclerosis, psoriasis, arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and joint inflammation, which include administering a therapeutically effective amount of one or more compounds of formula **I** (or their pharmaceutically acceptable salts, hydrates, or esters) to a mammal including a human.

Detailed Description

[0010] The present teachings provide compounds of formula **I**:



I

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters, wherein:

X is selected from a) $-NR^3-Y-$, b) $-O-Y-$, c) $-S(O)_m-Y-$, d) $-S(O)_mNR^3-Y-$, e) $-NR^3S(O)_m-Y-$, f) $-C(O)NR^3-Y-$, g) $-C(S)NR^3-Y-$, h) $-NR^3C(O)-Y-$, i) $-NR^3C(S)-Y-$, j) $-C(O)O-Y-$, k) $-OC(O)-Y-$, and l) a covalent bond;

Y, at each occurrence, independently is selected from a) a divalent C_{1-10} alkyl group, b) a divalent C_{2-10} alkenyl group, c) a divalent C_{2-10} alkynyl group, d) a divalent C_{1-10} haloalkyl group, and e) a covalent bond;

R^1 is selected from a) a C_{1-10} alkyl group, b) a C_{3-14} cycloalkyl group, c) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, d) a C_{8-14} polycyclic aryl group, and e) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^4$;

R^2 is a C_{6-14} aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 groups independently selected from $-Y-R^4$ or $-O-Y-R^4$;

R^3, at each occurrence, independently is selected from a) H, b) a C_{1-10} alkyl group, c) a C_{2-10} alkenyl group, d) a C_{2-10} alkynyl group, and e) a C_{1-10} haloalkyl group;

R^4, at each occurrence, independently is selected from a) halogen, b) –CN, c) $-NO_2$, d) oxo, e) $-O-Y-R^5$, f) $-NR^6-Y-R^7$, g) $-N(O)R^6-Y-R^7$, h) $-S(O)_m-Y-R^5$, i) $-S(O)_mO-Y-R^5$, j) $-S(O)_mNR^6-Y-R^7$, k) $-C(O)-Y-R^5$, l) $-C(O)O-Y-R^5$, m) $-C(O)NR^6-Y-R^7$, n) $-C(S)NR^6-Y-R^7$, o) a C_{1-10} alkyl group, p) a C_{2-10} alkenyl group, q) a C_{2-10} alkynyl group, r) a C_{1-10} haloalkyl group, s) a C_{3-14} cycloalkyl group, t) a C_{6-14} aryl group, u) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and v) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of o) – v) optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups;

R^5, at each occurrence, independently is selected from a) H, b) $-C(O)R^9$, c) $-C(O)OR^9$, d) a C_{1-10} alkyl group, e) a C_{2-10} alkenyl group, f) a C_{2-10} alkynyl group, g) a C_{1-10} haloalkyl group, h) a C_{3-14} cycloalkyl group, i) a C_{6-14} aryl group, j) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and k) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of d) – k) optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups;

R^6 and R^7, at each occurrence, independently are selected from a) H, b) $-O-Y-R^9$, c) $-S(O)_m-Y-R^9$, d) $-S(O)_mO-Y-R^9$, e) $-C(O)-Y-R^9$, f) $-C(O)O-Y-R^9$, g) $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, h) $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$, i) a C_{1-10}

alkyl group, j) a C_{2-10} alkenyl group, k) a C_{2-10} alkynyl group, l) a C_{1-10} haloalkyl group, m) a C_{3-14} cycloalkyl group, n) a C_{6-14} aryl group, o) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and p) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of i) – p) optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups;

R^8, at each occurrence, independently is selected from a) halogen, b) –CN, c) $-NO_2$, d) oxo, e) $-O-Y-R^9$, f) $-NR^{10}-Y-R^{11}$, g) $-N(O)R^{10}-Y-R^{11}$, h) $-S(O)_m-Y-R^9$, i) $-S(O)_mO-Y-R^9$, j) $-S(O)_mNR^{10}-Y-R^{11}$, k) $-C(O)-Y-R^9$, l) $-C(O)O-Y-R^9$, m) $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, n) $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$, o) a C_{1-10} alkyl group, p) a C_{2-10} alkenyl group, q) a C_{2-10} alkynyl group, r) a C_{1-10} haloalkyl group, s) a C_{3-14} cycloalkyl group, t) a C_{6-14} aryl group, u) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and v) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of o) – v) optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups;

R^9, at each occurrence, independently is selected from a) H, b) $-C(O)-C_{1-10}$ alkyl, c) –C(O)OH, d) $-C(O)O-C_{1-10}$ alkyl, e) a C_{1-10} alkyl group, f) a C_{2-10} alkenyl group, g) a C_{2-10} alkynyl group, h) a C_{1-10} haloalkyl group, i) a C_{3-14} cycloalkyl group, j) a C_{6-14} aryl group, k) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and l) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{2-10} alkenyl group, the C_{2-10} alkynyl group, the C_{1-10} haloalkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups;

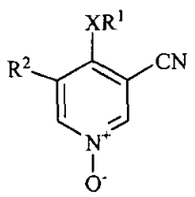
R^{10} and R^{11}, at each occurrence, independently are selected from a) H, b) –OH, c) –SH, d) $-NH_2$, e) $-NH-C_{1-10}$ alkyl, f) $-N(C_{1-10}$ alkyl$)_2$, g) $-S(O)_m-C_{1-10}$ alkyl, h) $-S(O)_2OH$, i) $-S(O)_m-OC_{1-10}$ alkyl, j) $-C(O)-C_{1-10}$ alkyl, k) –C(O)OH, l) $-C(O)-OC_{1-10}$ alkyl, m) $-C(O)NH_2$, n) $-C(O)NH-C_{1-10}$ alkyl, o) $-C(O)N(C_{1-10}$ alkyl$)_2$, p) $-C(S)NH_2$, q) $-C(S)NH-C_{1-10}$ alkyl, r) $-C(S)N(C_{1-10}$ alkyl$)_2$, s) a C_{1-10} alkyl group, t) a C_{2-10} alkenyl group, u) a C_{2-10} alkynyl group, v) a C_{1-10} alkoxy group, w) a C_{1-10}

haloalkyl group, x) a C_{3-14} cycloalkyl group, y) a C_{6-14} aryl group, z) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and aa) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{2-10} alkenyl group, the C_{2-10} alkynyl group, the C_{1-10} alkoxy group, the C_{1-10} haloalkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups;

R^{12}, at each occurrence, independently is selected from a) halogen, b) –CN, c) $-NO_2$, d) oxo, e) –OH, f) $-NH_2$, g) $-NH(C_{1-10}$ alkyl), h) $-N(C_{1-10}$ alkyl)$_2$, i) –SH, j) $-S(O)_m-C_{1-10}$ alkyl, k) $-S(O)_2OH$, l) $-S(O)_m-OC_{1-10}$ alkyl, m) $-C(O)-C_{1-10}$ alkyl, n) –C(O)OH, o) $-C(O)-OC_{1-10}$ alkyl, p) $-C(O)NH_2$, q) $-C(O)NH-C_{1-10}$ alkyl, r) $-C(O)N(C_{1-10}$ alkyl)$_2$, s) $-C(S)NH_2$, t) $-C(S)NH-C_{1-10}$ alkyl, u) $-C(S)N(C_{1-10}$ alkyl)$_2$, v) a C_{1-10} alkyl group, w) a C_{2-10} alkenyl group, x) a C_{2-10} alkynyl group, y) a C_{1-10} alkoxy group, z) a C_{1-10} haloalkyl group, aa) a C_{3-14} cycloalkyl group, ab) a C_{6-14} aryl group, ac) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and ad) a 5-14 membered heteroaryl group; and

m is 0, 1, or 2.

[0011] In some embodiments, the pyridine ring can be oxidized on the nitrogen atom to provide the corresponding N-oxide having the formula **I'**:



I'

wherein R^1, R^2, and X are as defined herein.

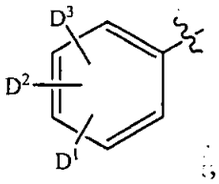
[0012] In some embodiments, X can be selected from $-NR^3-Y-$, –O–Y–, and a covalent bond. For example, X can be selected from –NH–, $-N(CH_3)-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, –O–, and a covalent bond. In particular embodiments, X can be –NH–.

[0013] In certain embodiments, R^1 can be a C_{8-14} polycyclic (e.g., bicyclic or tricyclic) aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups, wherein Y and R^4 are as defined herein. For example, R^1 can be selected from a benzimidazolyl group, a benzodioxolyl group, a benzodioxinyl group, a benzodioxanyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzoxadiazolyl group, a benzoxazolyl group, a benzisoxazolyl group, a benzothiadiazolyl group, a benzothiazolyl group, a benzisothiazolyl group, a benzo[c]isothiazolyl group, a benzo[c]thienyl group, a benzotriazolyl group, an indazolyl group, an indenyl group, an indanyl group, an indolyl group, an isobenzofuranyl group, an isoindolyl group, an isoquinolinyl group, a naphthyl group, an indolinyl group, a pyrazolyl group, a pyridinyl group, a pyrrolopyridinyl group, a pyrrolyl group, a quinolinyl group, and a tetrahydronaphthalenyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups, wherein Y and R^4 are as defined herein. In particular embodiments, R^1 can be an indolyl group or a pyrrolopyridinyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups, wherein Y and R^4 are as defined herein. For example, R^1 can be a 1*H*-indol-4-yl group, a 1*H*-indol-5-yl group, a 1*H*-indol-6-yl group, or a 1*H*-indol-7-yl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 groups independently selected from a halogen, a C_{1-4} alkyl group, and a C_{1-4} alkoxy group.

[0014] In other embodiments, R^1 can be a C_{3-14} cycloalkyl group or a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups, wherein Y and R^4 are as defined herein. For example, R^1 can be selected from a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a cycloheptyl group, a pyrrolidinyl group, a piperidinyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, and a thiomorpholinyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups, wherein Y and R^4 are as defined herein. In some embodiments, Y, at each occurrence, can be independently a divalent C_{1-4} alkyl group or a covalent bond, and R^4, at each occurrence, can be independently $-(CH_2)_n-NR^6-Y-R^7$ or a C_{1-4} alkyl group, wherein n can be 0, 1, 2, 3, or 4, and Y, R^6, and R^7 are as defined herein.

[0015] In some embodiments, R^2 can be selected from a phenyl group, a C_{8-14} aryl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 groups independently selected from $-Y-R^4$ and $-O-Y-R^4$, wherein Y and R^4 are as defined herein. For example, R^2 can be selected from a phenyl group, a pyridyl group, a pyrimidyl group, a pyrazinyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an oxazolyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, an indolyl group, a benzodioxinyl group, a benzodioxolyl group, a benzodioxanyl group, a dibenzofuranyl group, a dibenzothienyl group, a benzoindolyl group, an indanyl group, an indenyl group, an isothiazolyl group, a pyridazinyl group, a pyrazolyl group, a tetrahydronaphthyl group, an isoxazolyl group, a quinolinyl group, a naphthyl group, an imidazolyl group, and a pyrrolyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 groups independently selected from $-Y-R^4$ or $-O-Y-R^4$, wherein Y and R^4 are as defined herein.

[0016] In certain embodiments, R^2 can be



wherein D^1, D^2, and D^3 independently can be H, a $-Y-R^4$ group, or an $-O-Y-R^4$ group, wherein Y and R^4 are as defined herein.

[0017] For example, at least one of D^1, D^2, and D^3 can be a $-Y-R^4$ group or an $-O-Y-R^4$ group, wherein Y, at each occurrence, can be independently a divalent C_{1-4} alkyl group or a covalent bond, and R^4, at each occurrence, can be independently selected from a halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)-Y-R^5$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, a C_{1-10} alkyl group, a C_{1-10} haloalkyl group, a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{1-10} haloalkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14

membered heteroaryl group can be optionally substituted with 1-4 –Y–R^8 groups, wherein Y, R^5, R^6, R^7, and R^8 are as defined herein.

[0018] In certain embodiments, at least one of D^1, D^2, and D^3 can be an –O–$(CH_2)_n$–R^4 group, wherein n, at each occurrence, independently can be 0, 1, 2, 3, or 4, and R^4, at each occurrence, can be independently selected from F, Cl, Br, $–NO_2$, –O–Y–R^5, –NR^6–Y–R^7, $S(O)_2$–Y–R^5, –$S(O)_2NR^6$–Y–R^7, –$C(O)NR^6$–Y–R^7, a C_{1-10} alkyl group, a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group can be optionally substituted with 1-4 –Y–R^8 groups, wherein Y, R^5, R^6, R^7, and R^8 are as defined herein. In particular embodiments, at least one of D^1, D^2, and D^3 can be –O–$(CH_2)_n$$NR^6$–Y–$R^7$ or an –O–$(CH_2)_n$–3-14 membered cycloheteroalkyl group, wherein the 3-14 membered cycloheteroalkyl group can be optionally substituted with 1-4 –Y–R^8 groups, wherein Y, R^6, R^7, and R^8 are as defined herein, and n, at each occurrence, independently can be 0, 1, 2, 3, or 4.

[0019] In some embodiments, at least one of D^1, D^2, and D^3 can be –$(CH_2)_n$$NR^6$–Y–$R^7$ or a –$(CH_2)_n$–3-14 membered cycloheteroalkyl group, wherein the 3-14 membered cycloheteroalkyl group can be optionally substituted with 1-4 –Y–R^8 groups, Y, R^6, R^7, and R^8 are as defined herein, and n, at each occurrence, independently can be 0, 1, 2, 3, or 4.

[0020] In embodiments where at least one of D^1, D^2, and D^3 can be an –O–$(CH_2)_n$$NR^6$–Y–$R^7$ group or a –$(CH_2)_n$$NR^6$–Y–$R^7$ group, the –O–$(CH_2)_n$$NR^6$–Y–$R^7$ group and the –$(CH_2)_n$$NR^6$–Y–$R^7$ group can be –O–$(CH_2)_n$NH–Y–R^7 or –O–$(CH_2)_n$$N(CH_3)$–Y–$R^7$, and –$(CH_2)_n$NH–Y–$R^7$ or –$(CH_2)_n$$N(CH_3)$–Y–$R^7$, respectively, wherein Y, at each occurrence, can be independently a divalent C_{1-4} alkyl group or a covalent bond, and R^7, at each occurrence, can be independently selected from –O–Y–R^9, –C(O)–Y–R^9, –C(O)O–Y–R^9, –$C(O)NR^{10}$–Y–R^{11}, a C_{1-10} alkyl group, a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14

membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, wherein Y and R^{12} are as defined herein. For example, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group can be selected from a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a phenyl group, a pyrrolidinyl group, a morpholinyl group, a piperazinyl group, a piperidinyl group, an azepanyl group, a diazepanyl group, a thiomorpholinyl group, a furyl group, an imidazolyl group, and a pyridinyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, wherein Y and R^{12} are as defined herein.

[0021] In embodiments where at least one of D^1, D^2, and D^3 can be an $-O-(CH_2)_n$–3-14 membered cycloheteroalkyl group or a $-(CH_2)_n$–3-14 membered cycloheteroalkyl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group can be selected from a pyrrolidinyl group, a morpholinyl group, a piperazinyl group, a piperidinyl group, an azepanyl group, a diazepanyl group, and a thiomorpholinyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups, wherein Y and R^8 are as defined herein. For example, Y, at each occurrence, can be independently a divalent C_{1-4} alkyl group or a covalent bond, and R^8, at each occurrence, can be independently an oxo group, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, a C_{1-10} alkyl group, a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, wherein Y and R^{12} are as defined herein. For example, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group can be selected from a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a phenyl group, a pyrrolidinyl group, a morpholinyl group, a piperazinyl group, a piperidinyl group, an azepanyl group, a diazepanyl group, a thiomorpholinyl group, a furyl group, an imidazolyl group, and a pyridinyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, wherein Y and R^{12} are as defined herein.

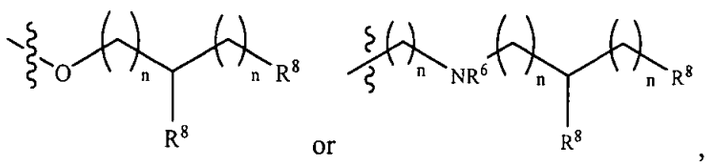
[0022] Alternatively or concurrently, at least one of D^1, D^2, and D^3 can be selected from halogen, –CN, $–NO_2$, $–S(O)_2–Y–R^5$, $–S(O)_2NR^6–Y–R^7$, $–C(O)O–Y–R^5$, $–C(O)NR^6–Y–R^7$, a C_{1-10} alkyl group, and a C_{1-10} haloalkyl group, wherein Y, R^5, R^6, and R^7 are as defined herein.

[0023] In some embodiments, at least two of D^1, D^2, and D^3 can be $–O–(CH_2)_n–R^4$ groups, wherein n, at each occurrence, independently can be 0, 1, 2, 3, or 4, and R^4, at each occurrence, can be independently selected from F, Cl, Br, $–NO_2$, $–O–Y–R^5$, $–NR^6–Y–R^7$, $–S(O)_2–Y–R^5$, $–S(O)_2NR^6–Y–R^7$, $–C(O)NR^6–Y–R^7$, a C_{1-10} alkyl group, a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group can be optionally substituted with 1-4 $–Y–R^8$ groups, wherein Y, R^5, R^6, R^7, and R^8 are as defined herein.

[0024] In certain embodiments, at least two of D^1, D^2, and D^3 can be independently an $–O–CH_3$ group or an $–O–(CH_2)_n–O–Y–R^5$ group, wherein Y and R^5 are as defined herein, and n, at each occurrence, independently can be 0, 1, 2, 3, or 4. In certain embodiments, two of D^1, D^2, and D^3 can be $–O–CH_3$ groups. In other embodiments, two of D^1, D^2, and D^3 can be $–O–(CH_2)_n–O–Y–R^5$ groups or alternatively, an $–O–CH_3$ group and an $–O–(CH_2)_n–O–Y–R^5$ group, wherein Y and R^5 are as defined herein, and n, at each occurrence, independently can be 0, 1, 2, 3, or 4.

[0025] In certain embodiments, at least one of D^1, D^2, and D^3 can be $–O–CH_3$, and at least one of D^1, D^2, and D^3 can be an $–O–(CH_2)_nNR^6–Y–R^7$ group or an $–O–(CH_2)_n–$3-14 membered cycloheteroalkyl group, wherein the 3-14 membered cycloheteroalkyl group can be optionally substituted with 1-4 $–Y–R^8$ groups, wherein Y, R^6, R^7, and R^8 are as defined herein, and n, at each occurrence, independently can be 0, 1, 2, 3, or 4.

[0026] In some embodiments, one of D^1, D^2, and D^3 can be



wherein R^8, at each occurrence, independently can be selected from $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, a C_{6-14} aryl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{6-14} aryl group and the 5-14 membered heteroaryl group can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, wherein Y, R^9, R^{10}, R^{11}, and R^{12} are as defined herein, and n, at each occurrence, independently can be 0, 1, 2, 3, or 4.

[0027] In certain embodiments, at least one of D^1, D^2, and D^3 can be a C_{6-14} aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups, wherein Y and R^8 are as defined herein. For example, at least one of D^1, D^2, and D^3 can be selected from a benzothienyl group, a benzofuryl group, a furyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrrolyl group, and a thienyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups, wherein Y and R^8 are as defined herein. In particular embodiments, Y, at each occurrence, can be independently a C_{1-4} alkyl group or a covalent bond, and R^8 can be independently selected from a halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_2-Y-R^9$, $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$, and a 3-14 membered cycloheteroalkyl group optionally substituted with a C_{1-4} alkyl group, wherein Y, R^9, R^{10}, and R^{11} are as defined herein.

[0028] In other embodiments, R^2 can be a C_{8-14} bicyclic aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, where each of these groups can be optionally substituted with 1-4 groups independently selected from $-Y-R^4$ groups and $-O-Y-R^4$ groups, wherein Y and R^4 are as defined herein.

[0029] In particular embodiments, R^2 can be selected from a benzothienyl group, a benzofuryl group, a furyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a thienyl group, an imidazolyl group, an isoxazolyl group, a thiazolyl group, an oxazolyl group, an indolyl group, a benzodioxolyl group, a benzodioxanyl group,

and a dibenzofuranyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 groups independently selected from a $-(CH_2)_n-R^4$ group and an $-O-(CH_2)_n-R^4$ group, wherein n, at each occurrence, independently can be 0, 1, 2, 3, or 4, and R^4, at each occurrence, can be independently $-NR^6-Y-R^7$ or a 3-14 membered cycloheteroalkyl group optionally substituted with 1-4 $-Y-R^8$ group, wherein Y, R^6, R^7 and R^8 are as defined herein.

[0030] For example, R^4 can be $-O-(CH_2)_nNH-Y-R^7$, $-O-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, $-(CH_2)_nNH-Y-R^7$, or $-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, wherein Y, at each occurrence, can be independently a divalent C_{1-4} alkyl group or a covalent bond, and R^7, at each occurrence, can be independently selected from $-O-Y-R^9$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, a C_{1-10} alkyl group, a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, wherein Y and R^{12} are as defined herein. In particular embodiments, R^7 can be a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or a 5-14 membered heteroaryl group selected from a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a phenyl group, a pyrrolidinyl group, a morpholinyl group, a piperazinyl group, a piperidinyl group, an azepanyl group, a diazepanyl group, a thiomorpholinyl group, a furyl group, an imidazolyl group, and a pyridinyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, wherein Y and R^{12} are as defined herein.

[0031] Alternatively, R^4 can be an $-O-(CH_2)_n-$3-14 membered cycloheteroalkyl group or a a $-(CH_2)_n-$3-14 membered cycloheteroalkyl group, wherein the 3-14 membered cycloheteroalkyl group can be selected from a pyrrolidinyl group, a morpholinyl group, a piperazinyl group, a piperidinyl group, an azepanyl group, a diazepanyl group, and a thiomorpholinyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups, wherein Y and R^8 are as defined herein. For example, Y, at each occurrence, can be independently a divalent C_{1-4} alkyl group or a covalent bond, and R^8, at each occurrence, can be independently an oxo group, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, a C_{1-10} alkyl

group, a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, wherein Y and R^{12} are as defined herein. For example, R^8 can be a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group selected from a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a phenyl group, a pyrrolidinyl group, a morpholinyl group, a piperazinyl group, a piperidinyl group, an azepanyl group, a diazepanyl group, a thiomorpholinyl group, a furyl group, an imidazolyl group, and a pyridinyl group, wherein each of these groups can be optionally substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, wherein Y and R^{12} are as defined herein.

[0032] Compounds of the present teachings include the compounds presented in Table 1 below.

Table 1

Compound	Name
101	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
102	4-(2,1,3-benzothiadiazol-4-ylamino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
103	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(isoquinolin-5-ylamino)nicotinonitrile
104	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(quinolin-5-ylamino)nicotinonitrile
105	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)nicotinonitrile
106	4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
107	4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
108	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-6-ylamino)nicotinonitrile
109	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
110	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
111	4-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
112	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2-naphthylamino)nicotinonitrile

Compound	Name
113	5-(3-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
114	5-(3-bromophenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
115	5-(2-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
116	5-(4-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
117	5-(3'-aminobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
118	5-(4'-cyanobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
119	5-(4'-aminobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
120	N-{3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-yl}acetamide
121	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-pyridin-4-ylphenyl)nicotinonitrile
122	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N,N-dimethylbiphenyl-4-carboxamide
123	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopentylbiphenyl-4-carboxamide
124	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(1H-pyrrol-3-yl)phenyl]nicotinonitrile
125	5-(2-bromophenyl)-4-[(7-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
126	5-(2-bromophenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
127	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3'-methylbiphenyl-3-yl)nicotinonitrile
128	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4'-methylbiphenyl-3-yl)nicotinonitrile
129	5-(2'-chlorobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
130	5-(3'-chlorobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
131	5-(4'-chlorobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
132	5-(3'-cyanobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
133	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-3-carboxylic acid
134	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxylic acid
135	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxylic acid
136	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile
137	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-pyridin-3-ylphenyl)nicotinonitrile
138	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-pyrimidin-2-ylphenyl)nicotinonitrile
139	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(4-methyl-2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile
140	5-[3-(5-acetyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
141	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(3-thienyl)phenyl]nicotinonitrile

Compound	Name
142	5-[3-(3-furyl)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
143	5-(2'-chlorobiphenyl-2-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
144	5-(3'-chlorobiphenyl-2-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
145	5-(4'-chlorobiphenyl-2-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
146	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[2-(3-thienyl)phenyl]nicotinonitrile
147	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile
148	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopentylbiphenyl-4-carboxamide
149	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-3-yl]nicotinonitrile
150	5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
151	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-nitrophenyl)nicotinonitrile
152	N-{3-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide
153	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
154	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
155	4-(1H-indol-6-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
156	4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
157	5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(2-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
158	4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
159	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
160	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
161	4-(1H-indol-6-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
162	4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
163	5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(2-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
164	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile

Compound	Name
165	5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
166	5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-6-ylamino)nicotinonitrile
167	5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
168	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-{3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
169	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
170	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
171	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
172	4-(1H-indol-6-ylamino)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
173	4-(1H-indol-6-ylamino)-5-[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
174	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
175	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
176	5-(3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
177	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-{2-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
178	5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
179	5-{3-[2-(diethylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
180	5-{3-[2-(diisopropylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
181	5-{3-[2-(benzylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
182	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-methoxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
183	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
184	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-thienyl}phenyl)nicotinonitrile

Compound	Name
185	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-{3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-2-thienyl]phenyl}nicotinonitrile
186	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-2-thienyl]phenyl}nicotinonitrile
187	5-(3-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-thienyl}phenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
188	5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
189	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile
190	5-(4'-chloro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
191	5-(3'-chloro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
192	5'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2'-methoxybiphenyl-4-carboxamide
193	5-(2'-chloro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
194	5-[3-(benzyloxy)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
195	5-[4-(benzyloxy)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
196	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-methylbiphenyl-4-carboxamide
197	N-butyl-3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxamide
198	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(1-ethylpropyl)biphenyl-4-carboxamide
199	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-hydroxyethyl)biphenyl-4-carboxamide
200	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)biphenyl-4-carboxamide
201	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopropylbiphenyl-4-carboxamide
202	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclohexylbiphenyl-4-carboxamide
203	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)biphenyl-4-carboxamide
204	N-benzyl-3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxamide
205	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-3-

Compound	Name
	yl]nicotinonitrile
206	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4'-(morpholin-4-ylcarbonyl)biphenyl-3-yl]nicotinonitrile
207	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-{4'-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]biphenyl-3-yl}nicotinonitrile
208	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopentylbiphenyl-3-carboxamide
209	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(4-hydroxybutyl)biphenyl-4-carboxamide
210	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(3-hydroxypropyl)biphenyl-4-carboxamide
211	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-[2-(methylamino)ethyl]biphenyl-4-carboxamide
212	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)biphenyl-4-carboxamide
213	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(pyridin-3-ylmethyl)biphenyl-4-carboxamide
214	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(pyridin-4-ylmethyl)biphenyl-4-carboxamide
215	N-butyl-3'-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxamide
216	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-hydroxyethyl)biphenyl-4-carboxamide
217	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(7-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
218	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
219	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[1H-indol-5-yl(methyl)amino]nicotinonitrile
220	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-yloxy)nicotinonitrile
221	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-yl)nicotinonitrile
222	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
223	5-(5-formyl-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
224	5-{5-[(dimethylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
225	5-(4-hydroxyphenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
226	5-(4-{[(2*S*)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
227	5-(5-formyl-1-benzothien-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-

Compound	Name
	yl)amino]nicotinonitrile
228	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile
229	5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzothien-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
230	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
231	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
232	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-piperazin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
233	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-thiomorpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
234	5-{3-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
235	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
236	5-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
237	5-(3-{2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-4-methoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
238	5-{3-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
239	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
240	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
241	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
242	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
243	5-{3-[2-(cyclopentylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
244	5-{3-[2-(cyclohexylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
245	5-(3-{2-[(2-furylmethyl)amino]ethoxy}-4-methoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
246	5-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile

Compound	Name
247	5-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
248	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
249	5-(3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-4-methoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
250	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
251	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
252	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-3-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
253	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-4-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
254	5-[3-(dimethylamino)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
255	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(methylsulfonyl)phenyl]nicotinonitrile
256	N-{3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]phenyl}methanesulfonamide
257	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-phenylnicotinonitrile
258	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-thienyl)nicotinonitrile
259	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
260	5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
261	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile
262	5-(3-furyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
263	5-(1*H*-indol-5-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
264	5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
265	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-pyrimidin-5-ylnicotinonitrile
266	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)nicotinonitrile
267	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(2-thienyl)nicotinonitrile
268	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
269	5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
270	5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
271	5-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile

Compound	Name
272	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-{5-[(prop-2-yn-1-ylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}nicotinonitrile
273	5-{5-[(butylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
274	5-(5-{[(2-hydroxyethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
275	5-(5-{[(3-hydroxypropyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
276	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(3-methoxypropyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile
277	5-(5-{[(4-hydroxybutyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
278	5-{5-[(cyclopropylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
279	5-(5-{[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
280	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile
281	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile
282	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile
283	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile
284	5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
285	5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzothien-2-yl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
286	5-{5-[(benzylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
287	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(2-phenylethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile
288	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(pyridin-2-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile
289	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(pyridin-3-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile
290	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(pyridin-4-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile

Compound	Name
291	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinonitrile
292	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-(1*H*-indazol-5-ylamino)nicotinonitrile
293	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-(1*H*-indazol-6-ylamino)nicotinonitrile
294	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-[(5-hydroxy-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]nicotinonitrile
295	4-(1*H*-indazol-5-ylamino)-5-(3-methoxyphenyl)nicotinonitrile
296	4-(1*H*-indazol-6-ylamino)-5-(3-methoxyphenyl)nicotinonitrile
297	4-[(5-hydroxy-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-(3-methoxyphenyl)nicotinonitrile
298	5-(3-bromophenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
299	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
300	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
301	5-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
302	5-{3-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
303	5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
304	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[3-(2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile
305	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-ethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
306	5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
307	5-(3-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-thienyl}phenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
308	3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*-(4-hydroxybutyl)biphenyl-4-carboxamide
309	3'-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-*N*-(4-hydroxybutyl)biphenyl-4-carboxamide
310	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]nicotinonitrile
311	5-(3-cyanophenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
312	3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*,*N*-dimethylbenzamide
313	3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*,*N*-dimethylbenzenesulfonamide
314	3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]benzamide

Compound	Name
315	5-(3-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-thienyl}phenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
316	2-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*,*N*-dimethylbenzenesulfonamide
317	N-{4-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]phenyl}methanesulfonamide
318	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
319	5-dibenzo[*b*,*d*]furan-4-yl-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
320	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-{1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl}nicotinonitrile
322	5-(1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
323	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxyphenyl)nicotinonitrile
324	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(2-methoxyphenyl)nicotinonitrile
325	5-(1*H*-indol-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
326	4-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*,*N*-dimethylbenzenesulfonamide
327	3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]benzoic acid
328	5-[3-(aminomethyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
329	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile
330	4-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide
331	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
332	5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
333	5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
334	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
335	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
336	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(5-methyl-1*H*-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile
337	5-(2,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
338	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-{[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino}ethoxy)phenyl]nicotinonitrile
339	5-[3-(2-{[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]amino}ethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-

Compound	Name
	(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
340	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
341	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-{[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]amino}ethoxy)phenyl]nicotinonitrile
342	5-(4-methoxy-3-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
343	5-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
344	5-(3-methoxy-4-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
345	5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-3-methoxyphenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
346	5-(3-bromophenyl)-4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile
347	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
348	5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
349	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-methyl-1*H*-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile
350	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
351	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
352	5-(1-benzofuran-3-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
353	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
354	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-3-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
355	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
356	6'-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
357	6'-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
358	5-(3-hydroxyphenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
359	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-

Compound	Name
	yl]nicotinonitrile
360	N-({2-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-1-benzothien-5-yl}methyl)-b-alaninamide
361	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-6'-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
362	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-6'-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
363	5-{2-chloro-4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
364	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
365	5-[3-(2-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}ethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
366	5-(3-{[(2*S*)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
367	5-{5-[(benzylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
368	5-{4-[2-(4-butylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
369	5-[5-(1,3-dioxan-2-yl)-1-benzofuran-2-yl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
370	5-[5-(1,3-dioxan-2-yl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
371	5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
372	5-[4-(2-chloroethoxy)-3-methoxyphenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
373	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-(1*H*-indazol-5-ylamino)nicotinonitrile
374	5-(4-hydroxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
375	5-(2-chloro-6-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
376	5-[3-methoxy-4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
377	5-{3-methoxy-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
378	5-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile

Compound	Name
379	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indazol-5-ylamino)nicotinonitrile
380	5-(2,3-dichlorophenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
381	5-(4-bromo-2-fluorophenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
382	5-{5-[(dimethylamino)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
383	5-(5-{[(2-hydroxyethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
384	5-(5-{[(3-hydroxypropyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
385	5-(5-{[(2,3-dihydroxypropyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
386	5-(5-{[(2,3-dihydroxypropyl)(methyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
387	5-{5-[(cyclohexylamino)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
388	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile
389	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile
390	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile
391	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-({[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}methyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile
392	5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
393	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
394	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
395	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
396	5-[5-({4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
397	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
398	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(pyridin-2-

Compound	Name
	ylmethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile
399	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(pyridin-3-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile
400	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(pyridin-4-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile
401	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile
402	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile
403	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)-2-furyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
404	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)methyl]-2-furyl}nicotinonitrile
405	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)methyl]-2-furyl}nicotinonitrile
406	5-{5-[(diethylamino)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
407	5-{5-[(dibutylamino)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
408	5-{5-[(benzylamino)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
409	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(3-phenylpropyl)amino]methyl}-2-furyl)nicotinonitrile
410	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile
411	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile
412	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
413	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
414	5-(4-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
415	5-(4-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
416	5-(4-{2-[(2-ethoxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
417	5-[4-(2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}ethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile

Compound	Name
418	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
419	5-{4-[2-(benzylamino)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
420	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
421	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}ethoxy)phenyl]nicotinonitrile
422	5-(4-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
423	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
424	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
425	5-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
426	5-{4-[2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
427	5-(4-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
428	5-[4-(2-{4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
429	5-[4-(2-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}ethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
430	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
431	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
432	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
433	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
434	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile
435	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-phenylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
436	5-(5-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]methyl}-2-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile

Compound	Name
437	5-{5-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
438	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
439	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}nicotinonitrile
440	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}nicotinonitrile
441	4-({[*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
442	4-{[(*trans*-4-aminocyclohexyl)methyl]amino}-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
443	4-({[*cis*-3-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
444	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-piperidin-4-ylethyl)amino]nicotinonitrile
445	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(piperidin-4-ylmethyl)amino]nicotinonitrile
446	4-[(*cis*-4-aminocyclohexyl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
447	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl]amino}nicotinonitrile
448	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}nicotinonitrile
449	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile
450	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile
451	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile
452	5-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
453	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-2'-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile
454	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile
455	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile
456	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[3-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile

Compound	Name
457	5-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
458	5-(4-{[(2R)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile
459	5-{2-fluoro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
460	5-[4-(3-chloropropoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
461	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile
462	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
463	5-(5-formyl-2-thienyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
464	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-thienyl}nicotinonitrile
465	5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
466	5-(3-methyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
467	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile
468	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-furyl}nicotinonitrile
469	2'-chloro-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile
470	5-{2-chloro-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
471	2'-chloro-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
472	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]phenyl}nicotinonitrile
473	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)phenyl]nicotinonitrile
474	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)phenyl]nicotinonitrile
475	5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
477	5-[3,4-bis(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
478	5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-

Compound	Name
	yl)amino]nicotinonitrile
481	5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
482	5-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
483	5-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
484	5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
485	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
486	5-{5-[(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
487	5-{5-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
488	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-ylamino)nicotinonitrile
489	5-(5-formyl-2-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
490	5-[4-(4-chlorobutoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
491	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butoxy]phenyl}nicotinonitrile
492	4-[(4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile
494	5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
495	5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
496	4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
497	4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
498	4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
499	5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
500	5-{5-[(diethylamino)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile

Compound	Name
501	5-[3-(4-chlorobutoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
502	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{3-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butoxy]phenyl}nicotinonitrile
503	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-furyl}nicotinonitrile
504	4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile
505	5-{4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
506	4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
507	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-6'-morpholin-4-yl-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
508	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-6'-piperidin-1-yl-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
509	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-pyrimidin-5-ylnicotinonitrile
510	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-piperidin-1-ylpyrimidin-5-yl)nicotinonitrile
511	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)nicotinonitrile
512	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)nicotinonitrile
513	5-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
514	5-(1-benzothien-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
515	5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
516	5-(5-formyl-3-thienyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
517	5-(4-formyl-2-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
518	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-thienyl}nicotinonitrile
519	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
520	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
521	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzothien-2-yl}nicotinonitrile

Compound	Name
522	4-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
523	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile 1-oxide
524	4-[(*trans*-4-aminocyclohexyl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile
525	1-butyl-3-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)urea
526	methyl (4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)carbamate
527	benzyl (4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-2-fluorophenyl)carbamate
528	4-methoxybenzyl (4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-2-fluorophenyl)carbamate
529	4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
530	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-7-yl)amino]nicotinonitrile
531	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
532	4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile
533	5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
534	4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
535	4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
536	*tert*-butyl 4-[(2-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate
537	5-(2-formyl-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
538	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile
539	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{1-methyl-2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1*H*-imidazol-5-yl}nicotinonitrile
540	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile
541	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1,3-thiazol-2-yl)nicotinonitrile

Compound	Name
542	5-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
543	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1,3-thiazol-4-yl)nicotinonitrile
544	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-7-ylamino)nicotinonitrile
545	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methoxy-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
546	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
547	4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile
548	*tert*-butyl 4-[(2-{4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-cyanopyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate
549	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2,4-dimethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
550	5-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
551	5-(5-formyl-2-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
552	5-{2-methoxy-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
553	5-{5-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
554	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methyl-4-oxidopiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
555	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(1,4-dimethyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
556	3-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}benzoic acid
557	5-(2-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
558	5-(3-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
559	5-(4-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
560	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-phenylnicotinonitrile
561	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-thienyl)nicotinonitrile
562	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(3-thienyl)nicotinonitrile
563	5-(3-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
564	5-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile

Compound	Name
565	4'-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
566	1-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-3-cyclopropylurea
567	1-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-3-methylurea
568	3-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-1,1-dimethylurea
569	N-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)morpholine-4-carboxamide
570	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(4-nitrophenyl)nicotinonitrile
571	5-(4-aminophenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
572	5-(3-aminophenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
573	5-(2-aminophenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
574	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
575	5-[3-(dimethylamino)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
576	N-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)acetamide
577	N-(2-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)acetamide
578	N-(3-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)acetamide
579	N-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-2-methylpropanamide
580	4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-N-methylbenzamide
581	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1-naphthyl)nicotinonitrile
582	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-naphthyl)nicotinonitrile
583	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)nicotinonitrile
584	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)nicotinonitrile
585	5-(1-benzothiophen-3-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
586	5-(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile

Compound	Name
587	5-(1*H*-indol-5-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
588	5-(1*H*-indol-6-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
589	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-quinolin-3-ylnicotinonitrile
590	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-quinolin-8-ylnicotinonitrile
591	5-(1-benzofuran-5-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
592	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-5-(quinolin-5-yl)nicotinonitrile
593	5-(dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
594	5-(benzo[b]thiophen-5-yl)-4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
595	5-(1H-indol-4-yl)-4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile
596	4-[(2,4-dimethyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
597	4-[(2,4-dimethyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile
598	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{6-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile
599	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[6-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile
600	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[(piperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile
601	4-[(2,4-dimethyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile
602	4-(2,4-dimethyl-1H-indol-5-ylamino)-5-{3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
603	5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-3-methoxyphenyl}-4-[(2,4-dimethyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile
604	4-[(2,4-dimethyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
605	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(piperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile
606	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-2'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile

Compound	Name
607	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-2'-((piperazin-1-yl)methyl)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile
608	4'-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-5-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
609	4'-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-5-(morpholinomethyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
610	4'-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-5-((piperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
611	4'-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
612	4'-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-6-(morpholinomethyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
613	4'-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-6-((piperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
614	4'-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-4-(morpholinomethyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
615	4'-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
616	4'-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-4-((piperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile
617	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-5'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
618	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-5'-((piperazin-1-yl)methyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
619	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-5'-(morpholinomethyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
620	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-6'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
621	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-6'-((piperazin-1-yl)methyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
622	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-6'-(morpholinomethyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile
623	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-5-(3-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl)nicotinonitrile

Compound	Name
624	4-(4-methyl-1H-indol-5-ylamino)-5-(4-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl)nicotinonitrile
625	4-({[*cis*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile

[0033] Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula **I**, which can have an acidic moiety, can be formed using organic and inorganic bases. Both mono and polyanionic salts are contemplated, depending on the number of acidic hydrogens available for deprotonation. Suitable salts formed with bases include metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium, or magnesium salts; ammonia salts and organic amine salts, such as those formed with morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di- or tri-lower alkylamine (e.g., ethyl-tert-butyl-, diethyl-, diisopropyl-, triethyl-, tributyl- or dimethylpropylamine), or a mono-, di-, or trihydroxy lower alkylamine (e.g., mono-, di- or triethanolamine). Specific non-limiting examples of inorganic bases include $NaHCO_3$, Na_2CO_3, $KHCO_3$, K_2CO_3, Cs_2CO_3, LiOH, NaOH, KOH, NaH_2PO_4, Na_2HPO_4, and Na_3PO_4. Internal salts also can be formed. Similarly, when a compound disclosed herein contains a basic moiety, salts can be formed using organic and inorganic acids. For example, salts can be formed from the following acids: acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, dichloroacetic, ethenesulfonic, formic, fumaric, gluconic, glutamic, hippuric, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, mucic, naphthalenesulfonic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phosphoric, phthalic, propionic, succinic, sulfuric, tartaric, and toluenesulfonic, as well as other known pharmaceutically acceptable acids.

[0034] Esters of the compounds of formula **I** can include various pharmaceutically acceptable esters known in the art that can be metabolized into the free acid form (e.g., a free carboxylic acid form) in a mammal. Examples of such esters include alkyl esters (e.g., of 1 to 10 carbon atoms), cycloalkyl esters (e.g., of 3-10 carbon atoms), aryl esters (e.g., of 6-14 carbon atoms, including of 6-10 carbon atoms), and heterocyclic analogues thereof (e.g., of 3-14 ring atoms, 1-3 of which can be selected from oxygen, nitrogen, and sulfur heteroatoms), wherein the alcohol

residue can include further substituents. In some embodiments, esters of the compounds disclosed herein can be C_{1-10} alkyl esters, such as methyl esters, ethyl esters, propyl esters, isopropyl esters, butyl esters, isobutyl esters, t-butyl esters, pentyl esters, isopentyl esters, neopentyl esters, and hexyl esters; C_{3-10} cycloalkyl esters, such as cyclopropyl esters, cyclopropylmethyl esters, cyclobutyl esters, cyclopentyl esters, and cyclohexyl esters; or aryl esters, such as phenyl esters, benzyl esters, and tolyl esters.

[0035] Also provided in accordance with the present teachings are prodrugs of the compounds disclosed herein. As used herein, "prodrug" refers to a moiety that produces, generates or releases a compound of the present teachings when administered to a mammalian subject. Prodrugs can be prepared by modifying functional groups present in the compounds in such a way that the modifications are cleaved, either by routine manipulation or *in vivo*, from the parent compounds. Examples of prodrugs include compounds as described herein that contain one or more molecular moieties appended to a hydroxyl, amino, sulfhydryl, or carboxyl group of the compound, and that when administered to a mammalian subject, is cleaved *in vivo* to form the free hydroxyl, amino, sulfhydryl, or carboxyl group, respectively. Examples of prodrugs can include acetate, formate, and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the present teachings. Preparation and use of prodrugs is discussed in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, the entire disclosures of which are incorporated by reference herein for all purposes.

[0036] The present teachings also provide pharmaceutical compositions that include at least one compound described herein and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents. Examples of such carriers are well known to those skilled in the art and can be prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures, such as, for example, those described in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000), the entire disclosure of which is incorporated by reference herein for all purposes. As used herein,

"pharmaceutically acceptable" refers to a substance that is acceptable for use in pharmaceutical applications from a toxicological perspective and does not adversely interact with the active ingredient. Accordingly, pharmaceutically acceptable carriers are those that are compatible with the other ingredients in the formulation and are biologically acceptable. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the pharmaceutical compositions.

[0037] Compounds of the present teachings can be useful for treating a pathological condition or disorder in a mammal, for example, a human. As used herein, "treating" refers to partially or completely alleviating and/or ameliorating the condition and/or symptoms thereof. The present teachings accordingly include a method of providing to a mammal a pharmaceutical composition that includes a compound of the present teachings in combination or association with a pharmaceutically acceptable carrier. Compounds of the present teachings can be administered alone or in combination with other therapeutically effective compounds or therapies for the treatment of a pathological condition or disorder. As used herein, "therapeutically effective" refers to a substance or an amount that elicits a desirable biological activity or effect.

[0038] The present teachings also include use of the compounds disclosed herein as active therapeutic substances for the treatment of a pathological condition or disorder mediated by a protein kinase such as protein kinase C (PKC) and its theta isoform (PKCθ). The pathological condition or disorder can include inflammatory diseases and autoimmune diseases such as asthma, colitis, multiple sclerosis, psoriasis, arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and joint inflammation. Accordingly, the present teachings further provide methods of treating these pathological conditions and disorders using the compounds described herein. In some embodiments, the methods include identifying a mammal having a pathological condition or disorder mediated by a protein kinase such as PKC and PKCθ, and providing to the mammal an effective amount of a compound as described herein. In some embodiments, the method includes administering to a mammal a pharmaceutical composition that includes a compound disclosed herein in combination or association with a pharmaceutically acceptable carrier.

[0039] The present teachings further include use of the compounds disclosed herein as active therapeutic substances for the prevention and/or inhibition of the pathological condition or disorder listed above. Accordingly, the present teachings further provide methods of preventing and/or inhibiting these pathological conditions and disorders using the compounds described herein. In some embodiments, the methods include identifying a mammal having a pathological condition or disorder mediated by a protein kinase such as PKC and PKCθ, and providing to the mammal an effective amount of a compound as described herein. In some embodiments, the method includes administering to a mammal a pharmaceutical composition that includes a compound disclosed herein in combination or association with a pharmaceutically acceptable carrier.

[0040] Compounds of the present teachings can be administered orally or parenterally, neat or in combination with conventional pharmaceutical carriers. Applicable solid carriers can include one or more substances which can also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders or tablet-disintegrating agents, or encapsulating materials. The compounds can be formulated in conventional manner, for example, in a manner similar to that used for known antiinflammatory agents. Oral formulations containing an active compound disclosed herein can include any conventionally used oral form, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions or solutions. In powders, the carrier can be a finely divided solid, which is an admixture with a finely divided active compound. In tablets, an active compound can be mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets may contain up to 99% of the active compound.

[0041] Capsules can contain mixtures of active compound(s) with inert filler(s) and/or diluent(s) such as the pharmaceutically acceptable starches (e.g., corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses (e.g., crystalline and microcrystalline celluloses), flours, gelatins, gums, and the like.

[0042] Useful tablet formulations can be made by conventional compression, wet granulation or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable

diluents, binding agents, lubricants, disintegrants, surface modifying agents (including surfactants), suspending or stabilizing agents, including magnesium stearate, stearic acid, sodium lauryl sulfate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidine, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, low melting waxes, and ion exchange resins. Preferred surface modifying agents include nonionic and anionic surface modifying agents. Representative examples of surface modifying agents include poloxamer 188, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, colloidal silicon dioxide, phosphates, sodium dodecylsulfate, magnesium aluminum silicate, and triethanolamine. Oral formulations herein can utilize standard delay or time-release formulations to alter the absorption of the active compound(s). The oral formulation can also comprise a compound as described herein in water or fruit juice, containing appropriate solubilizers or emulsifiers as needed.

[0043] Liquid carriers can be used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups, elixirs, and for inhaled delivery. A compound described herein can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, or a mixture of both, or pharmaceutically acceptable oils or fats. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers, and osmo-regulators. Examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as described above, e.g., cellulose derivatives such as a sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols, e.g., glycols) and their derivatives, and oils (e.g., fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration, the carrier can be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl myristate. Sterile liquid carriers are used in sterile liquid form compositions for

parenteral administration. The liquid carrier for pressurized compositions can be halogenated hydrocarbon or other pharmaceutically acceptable propellants.

[0044] Liquid pharmaceutical compositions, which are sterile solutions or suspensions, can be utilized by, for example, intramuscular, intraperitoneal or subcutaneous injection. Sterile solutions can also be administered intravenously. Compositions for oral administration can be in either liquid or solid form.

[0045] Preferably the pharmaceutical composition is in unit dosage form, for example, as tablets, capsules, powders, solutions, suspensions, emulsions, granules, or suppositories. In such form, the pharmaceutical composition can be sub-divided in unit dose(s) containing appropriate quantities of the active compound. The unit dosage forms can be packaged compositions, for example, packeted powders, vials, ampoules, prefilled syringes or sachets containing liquids. Alternatively, the unit dosage form can be a capsule or tablet itself, or it can be the appropriate number of any such compositions in package form. Such unit dosage form may contain from about 1 mg/kg of active compound to about 500 mg/kg of active compound, and can be given in a single dose or in two or more doses. Such doses can be administered in any manner useful in directing the active compound(s) to the recipient's bloodstream, including orally, via implants, parenterally (including intravenous, intraperitoneal and subcutaneous injections), rectally, vaginally, and transdermally. Such administrations can be carried out using the compounds of the present teachings including pharmaceutically acceptable salts thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

[0046] When administered for the treatment or inhibition of a particular disease state or disorder, it is understood that an effective dosage can vary depending upon many factors such as the particular compound utilized, the mode of administration, and severity of the condition being treated, as well as the various physical factors related to the individual being treated. In therapeutic applications, a compound of the present teachings can be provided to a patient already suffering from a disease in an amount sufficient to cure or at least partially ameliorate the symptoms of the disease and its complications. The dosage to be used in the treatment of a specific individual typically must be subjectively determined by the attending physician.

The variables involved include the specific condition and its state as well as the size, age and response pattern of the patient.

[0047] In some cases, for example those in which the lung is the targeted organ, it may be desirable to administer a compound directly to the airways of the patient, using devices such as metered dose inhalers, breath-operated inhalers, multidose dry-powder inhalers, pumps, squeeze-actuated nebulized spray dispensers, aerosol dispensers, and aerosol nebulizers. For administration by intranasal or intrabronchial inhalation, the compounds of the present teachings can be formulated into a liquid composition, a solid composition, or an aerosol composition. The liquid composition can include, by way of illustration, one or more compounds of the present teachings dissolved, partially dissolved, or suspended in one or more pharmaceutically acceptable solvents and can be administered by, for example, a pump or a squeeze-actuated nebulized spray dispenser. The solvents can be, for example, isotonic saline or bacteriostatic water. The solid composition can be, by way of illustration, a powder preparation including one or more compounds of the present teachings intermixed with lactose or other inert powders that are acceptable for intrabronchial use, and can be administered by, for example, an aerosol dispenser or a device that breaks or punctures a capsule encasing the solid composition and delivers the solid composition for inhalation. The aerosol composition can include, by way of illustration, one or more compounds of the present teachings, propellants, surfactants, and co-solvents, and can be administered by, for example, a metered device. The propellants can be a chlorofluorocarbon (CFC), a hydrofluoroalkane (HFA), or other propellants that are physiologically and environmentally acceptable.

[0048] Compounds described herein can be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, or esters thereof can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxyl-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations typically contain a preservative to inhibit the growth of microorganisms.

[0049] The pharmaceutical forms suitable for injection can include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In preferred embodiments, the form is sterile and its viscosity permits it to flow through a syringe. The form preferably is stable under the conditions of manufacture and storage and can be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

[0050] Compounds described herein can be administered transdermally, i.e., administered across the surface of the body and the inner linings of bodily passages including epithelial and mucosal tissues. Such administration can be carried out using the compounds of the present teachings including pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal). Topical formulations that deliver active compound(s) through the epidermis can be useful for localized treatment of inflammation and arthritis.

[0051] Transdermal administration can be accomplished through the use of a transdermal patch containing an active compound and a carrier that can be inert to the active compound, can be non-toxic to the skin, and can allow delivery of the active compound for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier can take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments can be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active compound can also be suitable. A variety of occlusive devices can be used to release the active compound into the blood stream, such as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing the active compound with or without a carrier, or a matrix containing the active compound. Other occlusive devices are known in the literature.

[0052] Compounds described herein can be administered rectally or vaginally in the form of a conventional suppository. Suppository formulations can be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppository's melting point, and glycerin. Water-soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, can also be used.

[0053] Lipid formulations or nanocapsules can be used to introduce compounds of the present teachings into host cells either *in vitro* or *in vivo*. Lipid formulations and nanocapsules can be prepared by methods known in the art.

[0054] To increase the effectiveness of compounds of the present teachings, it can be desirable to combine a compound with other agents effective in the treatment of the target disease. For inflammatory diseases, other active compounds (i.e., other active ingredients or agents) effective in their treatment, and particularly in the treatment of asthma and arthritis, can be administered with active compounds of the present teachings. The other agents can be administered at the same time or at different times than the compounds disclosed herein.

[0055] Throughout the description, where compositions are described as having, including, or comprising specific components, or where processes are described as having, including, or comprising specific process steps, it is contemplated that compositions of the present teachings also consist essentially of, or consist of, the recited components, and that the processes of the present teachings also consist essentially of, or consist of, the recited processing steps.

[0056] In the application, where an element or component is said to be included in and/or selected from a list of recited elements or components, it should be understood that the element or component can be any one of the recited elements or components and can be selected from a group consisting of two or more of the recited elements or components. The use of the term "include" should be generally understood as open-ended and non-limiting unless specifically stated otherwise.

[0057] The use of the singular herein includes the plural (and vice versa) unless specifically stated otherwise. In addition, where the use of the term "about" is before a quantitative value, the present teachings also include the specific quantitative value itself, unless specifically stated otherwise.

[0058] It should be understood that the order of steps or order for performing certain actions is immaterial so long as the present teachings remain operable. Moreover, two or more steps or actions may be conducted simultaneously.

[0059] As used herein, a "compound" refers to the compound itself and its pharmaceutically acceptable salts, hydrates and esters, unless otherwise understood from the context of the description or expressly limited to one particular form of the compound, i.e., the compound itself, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or ester thereof.

[0060] As used herein, "halo" or "halogen" refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

[0061] As used herein, "oxo" refers to a double-bonded oxygen (i.e., =O).

[0062] As used herein, as a moiety or part of a moiety, "alkyl" refers to a straight-chain or branched saturated hydrocarbon group. In some embodiments, an alkyl group can have from 1 to 10 carbon atoms (e.g, from 1 to 6 carbon atoms). Examples of alkyl groups include methyl (Me), ethyl (Et), propyl (e.g., n-propyl and isopropyl), butyl (e.g., n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl), pentyl groups (e.g., n-pentyl, isopentyl, neopentyl), and the like. In some embodiments, alkyl groups can be substituted with up to four independently selected $-Y-R^4$, $-Y-R^8$ or R^{12} groups, where Y, R^4, R^8 and R^{12} are as described herein. A lower alkyl group typically has up to 6 carbon atoms, i.e., one to six carbon atoms. Examples of lower alkyl groups include methyl, ethyl, propyl (e.g., n-propyl and isopropyl), and butyl groups (e.g., n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl).

[0063] As used herein, as a moiety or part of a moiety, "alkenyl" refers to a straight-chain or branched alkyl group having one or more carbon-carbon double bonds. In some embodiments, an alkenyl group can have from 2 to 10 carbon atoms (e.g., from 2 to 6 carbon atoms). Examples of alkenyl groups include ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl groups, and the like. The one or more carbon-carbon double bonds can be internal (such as in 2-butene) or terminal (such as in 1-butene). In some embodiments, alkenyl groups can be substituted with up to four independently selected $-Y-R^8$ or R^{12} groups, where Y, R^8, and R^{12} are as described herein.

[0064] As used herein, as a moiety or part of a moiety, "alkynyl" refers to a straight-chain or branched alkyl group having one or more carbon-carbon triple bonds. In some embodiments, an alkynyl group can have from 2 to 10 carbon atoms (e.g., from 2 to 6 carbon atoms). Examples of alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, and the like. The one or more carbon-carbon triple bonds can be internal (such as in 2-butyne) or terminal (such as in 1-butyne). In some embodiments, alkynyl groups can be substituted with up to four independently selected $-Y-R^8$ or R^{12} groups, where Y, R^8, and R^{12} are as described herein.

[0065] As used herein, "alkoxy" refers to an –O–alkyl group. In some embodiments, an alkoxy group can have from 1 to 10 carbon atoms (e.g., from 1 to 6 carbon atoms). Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy (e.g., n-propoxy and isopropoxy), t-butoxy groups, and the like.

[0066] As used herein, "alkylthio" refers to an –S–alkyl group. Examples of alkylthio groups include methylthio, ethylthio, propylthio (e.g., n-propylthio and isopropylthio), t-butylthio groups, and the like.

[0067] As used herein, "haloalkyl" refers to an alkyl group having one or more halogen substituents. In some embodiments, a haloalkyl group can have from 1 to 10 carbon atoms (e.g., from 1 to 6 carbon atoms). Examples of haloalkyl groups include CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CCl_3, $CHCl_2$, CH_2Cl, C_2Cl_5, and the like. Perhaloalkyl groups, i.e., alkyl groups wherein all of the hydrogen atoms are replaced with halogen atoms (e.g., CF_3 and C_2F_5), are included within the definition of "haloalkyl."

[0068] As used herein, "cycloalkyl" refers to a non-aromatic carbocyclic group including cyclized alkyl, alkenyl, and alkynyl groups. A cycloalkyl group can be monocyclic (e.g., cyclohexyl) or polycyclic (e.g., containing fused, bridged, and/or spiro ring systems), wherein the carbon atoms are located inside or outside of the ring system. A cycloalkyl group, as a whole, can have from 3 to 14 ring atoms (e.g., from 3 to 8 carbon atoms for a monocyclic cycloalkyl group and from 7 to 14 carbon atoms for a polycyclic cycloalkyl group). Any suitable ring position of the cycloalkyl group can be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclobutyl,

cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, cycloheptyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcaryl, adamantyl, and spiro[4.5]decanyl groups, as well as their homologs, isomers, and the like. In some embodiments, cycloalkyl groups can be substituted with up to four independently selected $-Y-R^4$, $-Y-R^8$ or R^{12} groups, where Y, R^4, R^8, and R^{12} are as described herein. For example, cycloalkyl groups can include substitution of one or more oxo groups.

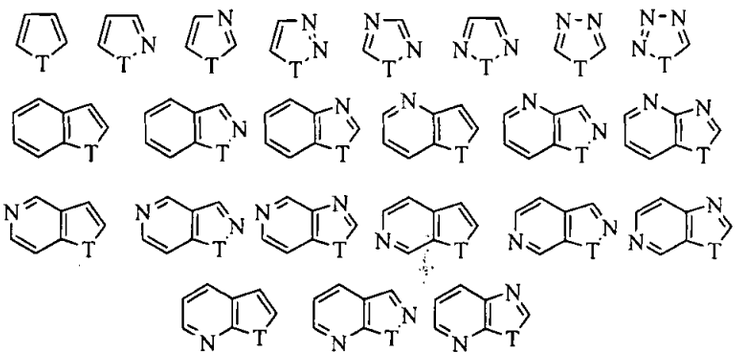
[0069] As used herein, "heteroatom" refers to an atom of any element other than carbon or hydrogen and includes, for example, nitrogen, oxygen, sulfur, phosphorus, and selenium.

[0070] As used herein, "cycloheteroalkyl" refers to a non-aromatic cycloalkyl group that contains at least one ring heteroatom selected from O, N and S, which may be the same or different, and optionally contains one or more double or triple bonds. A cycloheteroalkyl group, as a whole, can have, for example, from 3 to 14 ring atoms and contains from 1 to 5 ring heteroatoms (e.g., from 3-7 ring atoms for a monocyclic cycloheteroalkyl group and from 7 to 14 ring atoms for a polycyclic cycloheteroalkyl group). One or more N or S atoms in a cycloheteroalkyl ring may be oxidized (e.g., morpholine N-oxide, thiomorpholine S-oxide, thiomorpholine S,S-dioxide). In some embodiments, nitrogen atoms of cycloheteroalkyl groups can bear a substituent, for example, a $-Y-R^8$ group or an R^{12} group, where Y, R^8, and R^{12} as described herein. Cycloheteroalkyl groups can also contain one or more oxo groups, such as piperidone, oxazolidinone, pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione, pyridin-2(1H)-one, and the like. Examples of cycloheteroalkyl groups include, among others, morpholine, thiomorpholine, pyran, imidazolidine, imidazoline, oxazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, pyrrolidine, pyrroline, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, piperidine, piperazine, and the like. In some embodiments, cycloheteroalkyl groups can be optionally substituted with up to four independently selected $-Y-R^4$, $-Y-R^8$ or R^{12} groups, where Y, R^4, R^8, and R^{12} are as described herein.

[0071] As used herein, "aryl" refers to an aromatic monocyclic hydrocarbon ring system or a polycyclic ring system in which two or more aromatic hydrocarbon rings are fused (i.e., having a bond in common with) together or at least one aromatic monocyclic hydrocarbon ring is fused to one or more cycloalkyl and/or cycloheteroalkyl rings. An aryl group can have from 6 to 14 carbon atoms in its ring system, which can include multiple fused rings. In some embodiments, a polycyclic aryl group can have from 8 to 14 carbon atoms. Any suitable ring position of the aryl group can be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of aryl groups having only aromatic carbocyclic ring(s) include phenyl, 1-naphthyl (bicyclic), 2-naphthyl (bicyclic), anthracenyl (tricyclic), phenanthrenyl (tricyclic) and like groups. Examples of polycyclic ring systems in which at least one aromatic carbocyclic ring is fused to one or more cycloalkyl and/or cycloheteroalkyl rings include, among others, benzo derivatives of cyclopentane (i.e., an indanyl group, which is a 5,6-bicyclic cycloalkyl/aromatic ring system), cyclohexane (i.e., a tetrahydronaphthyl group, which is a 6,6-bicyclic cycloalkyl/aromatic ring system), imidazoline (i.e., a benzimidazolinyl group, which is a 5,6-bicyclic cycloheteroalkyl/aromatic ring system), and pyran (i.e., a chromenyl group, which is a 6,6-bicyclic cycloheteroalkyl/aromatic ring system). Other examples of aryl groups include benzodioxanyl, benzodioxolyl, chromanyl, indolinyl groups, and the like. In some embodiments, aryl groups optionally contain up to four independently selected R^4, $-Y-R^4$, $-O-Y-R^4$, $-Y-R^8$, or R^{12} groups, where Y, R^4, R^8, and R^{12} are as described herein.

[0072] As used herein, "heteroaryl" refers to an aromatic monocyclic ring system containing at least 1 ring heteroatom selected from oxygen (O), nitrogen (N) and sulfur (S) or a polycyclic ring system where at least one of the rings present in the ring system is aromatic and contains at least 1 ring heteroatom. When more than one ring heteroatoms are present they may be the same or different. Polycyclic heteroaryl groups include two or more heteroaryl rings fused together and monocyclic heteroaryl rings fused to one or more aromatic carbocyclic rings, non-aromatic carbocyclic rings, and/or non-aromatic cycloheteroalkyl rings. A heteroaryl group, as a whole, can have, for example, from 5 to 14 ring atoms and contain 1-5 ring heteroatoms. The heteroaryl group can be attached to the defined

chemical structure at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure. Generally, heteroaryl rings do not contain O-O, S-S, or S-O bonds. However, one or more N or S atoms in a heteroaryl group can be oxidized (e.g., pyridine N-oxide, thiophene S-oxide, thiophene S,S-dioxide). Examples of heteroaryl groups include, for example, the 5-membered monocyclic and 5-6 bicyclic ring systems shown below:



wherein T is O, S, NH, N–Y–R^4, N–Y–R^8, or NR^{12}; and Y, R^4, R^8, and R^{12} are as described herein. Examples of such heteroaryl rings include pyrrolyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, quinolyl, 2-methylquinolyl, isoquinolyl, quinoxalyl, quinazolyl, benzotriazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzoxazolyl, cinnolinyl, 1H-indazolyl, 2H-indazolyl, indolizinyl, isobenzofuyl, naphthyridinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, oxazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, imidazopyridinyl, furopyridinyl, thienopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, thienothiazolyl, thienoxazolyl, thienoimidazolyl groups, and the like. Further examples of heteroaryl groups include 4,5,6,7-tetrahydroindolyl, tetrahydroquinolinyl, benzothienopyridinyl, benzofuropyridinyl groups, and the like. In some embodiments, heteroaryl groups can be substituted with up to four substituents independently selected from R^4, –Y–R^4, –O–Y–R^4, –Y–R^8, or R^{12} groups, where Y, R^4, R^8, and R^{12} are as described herein.

[0073] The compounds of the present teachings can include a "divalent group" defined herein as a linking group capable of forming a covalent bond with two other

moieties. For example, compounds described herein can include a divalent C_{1-10} alkyl group, such as, for example, a methylene group.

[0074] At various places in the present specification, substituents of compounds are disclosed in groups or in ranges. It is specifically intended that the description include each and every individual subcombination of the members of such groups and ranges. For example, the term "C_{1-10} alkyl" is specifically intended to individually disclose C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_1-C_{10}, C_1-C_9, C_1-C_8, C_1-C_7, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_{10}, C_2-C_9, C_2-C_8, C_2-C_7, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9, and C_9-C_{10} alkyl. By way of other examples, the term "5-14 membered heteroaryl group" is specifically intended to individually disclose a heteroaryl group having 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12, 12-14, 12-13, and 13-14 ring atoms; and the phrase "optionally substituted with 1-4 substituents" is specifically intended to individually disclose a chemical group that can include 0, 1, 2, 3, 4, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3, and 3-4 substituents.

[0075] Compounds described herein can contain an asymmetric atom (also referred as a chiral center), and some of the compounds can contain one or more asymmetric atoms or centers, which can thus give rise to optical isomers (enantiomers) and diastereomers. The present teachings and compounds disclosed herein include such optical isomers (enantiomers) and diastereomers (geometric isomers), as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure and stereoisomers, as well as other mixtures of the R and S stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof. Optical isomers can be obtained in pure form by standard procedures known to those skilled in the art, which include diastereomeric salt formation, kinetic resolution, and asymmetric synthesis. The present teachings also encompass cis and trans isomers of compounds containing alkenyl moieties (e.g., alkenes and imines). It is also understood that the present

teachings encompass all possible regioisomers, and mixtures thereof, which can be obtained in pure form by standard separation procedures known to those skilled in the art, and include column chromatography, thin-layer chromatography, and high-performance liquid chromatography.

[0076] Throughout the specification, structures may or may not be presented with chemical names. Where any question arises as to nomenclature, the structure prevails.

[0077] An aspect of the present teachings relates to methods of preparing the compounds disclosed herein. The compounds of the present teachings can be prepared in accordance with the procedures outlined in the schemes below, from commercially available starting materials, compounds known in the literature, or readily prepared intermediates, by employing standard synthetic methods and procedures known to those skilled in the art. Standard synthetic methods and procedures for the preparation of organic molecules and functional group transformations and manipulations can be readily obtained from the relevant scientific literature or from standard textbooks in the field. It will be appreciated that where typical or preferred process conditions (i.e., reaction temperatures, times, mole ratios of reactants, solvents, pressures, etc.) are given, other process conditions can also be used unless otherwise stated. Optimum reaction conditions may vary with the particular reactants or solvent used, but such conditions can be determined by one skilled in the art by routine optimization procedures. Those skilled in the art of organic synthesis will recognize that the nature and order of the synthetic steps presented may be varied for the purpose of optimizing the formation of the compounds described herein.

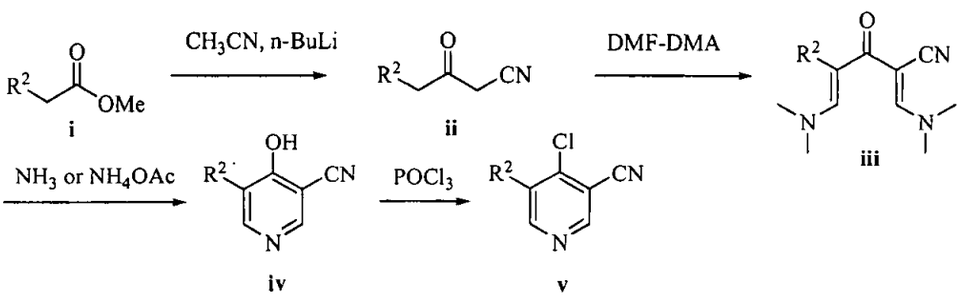
[0078] The processes described herein can be monitored according to any suitable method known in the art. For example, product formation can be monitored by spectroscopic means, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (e.g., ^{1}H or ^{13}C), infrared spectroscopy, spectrophotometry (e.g., UV-visible), or mass spectrometry, and/or by chromatography such as high performance liquid chromatograpy (HPLC) or thin layer chromatography.

[0079] Preparation of compounds can involve the protection and deprotection of various chemical groups. The need for protection and deprotection and the selection of appropriate protecting groups can be readily determined by one skilled in the art. The chemistry of protecting groups can be found, for example, in Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, 2006, the entire disclosure of which is incorporated by reference herein for all purposes.

[0080] The reactions of the processes described herein can be carried out in suitable solvents which can be readily selected by one skilled in the art of organic synthesis. Suitable solvents typically are substantially nonreactive with the reactants, intermediates, and/or products at the temperatures at which the reactions are carried out, i.e., temperatures that can range from the solvent's freezing temperature to the solvent's boiling temperature. A given reaction can be carried out in one solvent or a mixture of more than one solvent. Depending on the particular reaction step, suitable solvents for a particular reaction step can be selected.

[0081] Scheme 1 below depicts an exemplary synthetic route for the preparation of an intermediate of compounds of formula **I**.

Scheme 1

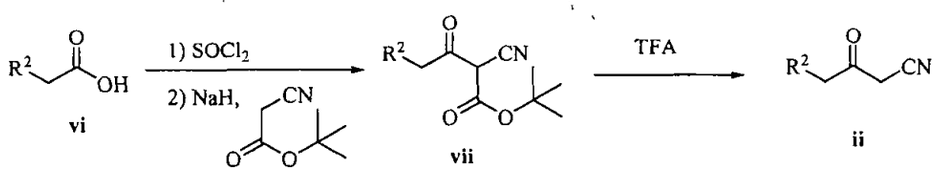


[0082] Acetic acid ester **i** is converted to 3-oxo-butyronitrile **ii** by reaction with the anion of acetonitrile prepared by reaction of acetonitrile (CH_3CN) with a strong base such as *n*-butyl lithium (n-BuLi) in a solvent such as THF. Reaction of oxo-butyronitrile **ii** with dimethylformamide-dimethyl acetal (DMF-DMA) in a solvent such as DMF at high temperature (e.g., 122°C) results in the formation of bisdimethylaminomethylene intermediate **iii** which is converted to 4-hydroxy-

nicotinonitrile **iv** by reaction with ammonia (NH_3) or ammonium acetate (NH_4OAc) in a solvent such as ethanol at reflux. Reaction of the hydroxypyridine with refluxing phosphorous oxychloride ($POCl_3$) with or without catalytic DMF for 2 to 6 hours results in conversion to 4-chloro-nicotinonitrile **v**.

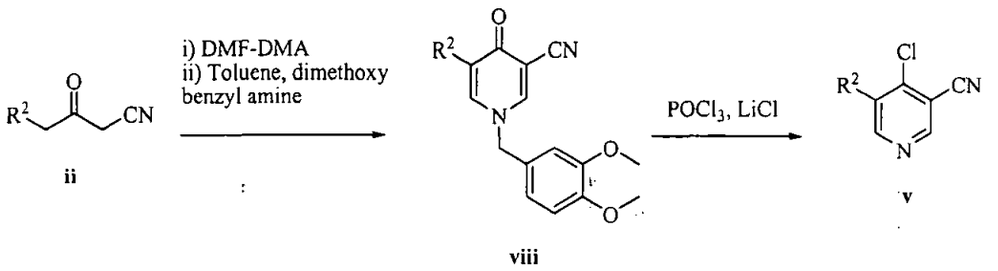
[0083] Scheme 2 below shows an alternative procedure for the preparation of 3-oxo-butyronitrile **ii**. This alternative procedure involves conversion of acetic acid **vi** to the corresponding acid chloride by reaction with a chlorinating agent such as thionyl chloride ($SOCl_2$) followed by reaction of the anion of *tert*-butylcyanoacetate prepared by reaction of *tert*-butylcyanoacetate with a base such as sodium hydride (NaH) in a solvent such as THF to give 2-cyano-3-oxo-butanoic acid tert-butyl ester **vii**, which undergoes deprotection of the ester and decarboxylation to give 3-oxo-butyronitrile **ii** by reaction with an acid such as trifluoroacetic acid (TFA).

Scheme 2



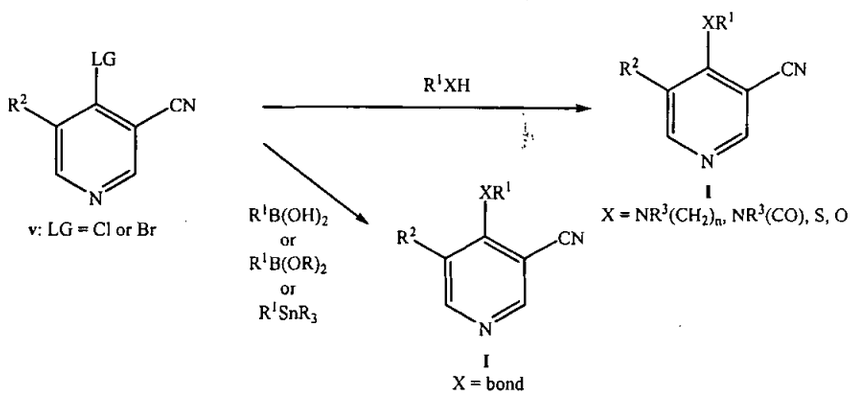
[0084] Alternatively, as shown in Scheme 3 below, the bisdimethylaminemethylene intermediate **iii** obtained by reaction of 3-oxo-butyronitrile **ii** with DMF-DMA can be reacted with 3,4-dimethoxybenzylamine at reflux in a solvent such as toluene to give 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-3-carbonitrile **viii**. Reaction of **viii** with excess LiCl in refluxing $POCl_3$ results in removal of the dimethoxybenzyl group and conversion to the corresponding 4-chloro-nicotinonitrile **v**.

Scheme 3



[0085] Scheme 4 below depicts an exemplary synthetic route for the preparation of compounds of formula **I**.

Scheme 4



[0086] To prepare compounds of formula **I** where X is $-NR^3-(CH_2)_n-$, $-NR^3(CO)-$, $-O-$, or $-S-$, where n = 0-10, a C-5 substituted 4-chloro-3-cyanopyridine **v** can be reacted with R^1XH under one of the following reaction conditions: 1) in a solvent such as ethanol (EtOH), propanol, butanol, 2-ethoxyethanol (EtEtOH), 2-methoxyethanol, or 2-butoxyethanol at elevated temperature of 60-180°C, optionally in the presence of pyridine hydrochloride (Pyr.HCl); 2) using an alkali base such as sodium hydride (NaH) in a solvent such as tetrahydrofuran (THF) or dimethylformamide (DMF) at elevated temperatures of 60-120°C; 3) using a palladium catalyst such as tris(dibenzylidene)acetone dipalladium ($Pd_2(dba)_3$) and a phosphine ligand such as 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N, N-dimethylamino)biphenyl (DavePhos) or tributylphosphine, in the presence of a base such as potassium phosphate (K_3PO_4) or potassium t-butoxide at elevated temperatures of 80-150°C; 4) using an organic base such as triethylamine (TEA), pyridine, or diisopropylethylamine (DIEA) in a solvent such as DMF, N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) or EtEtOH at elevated temperatures of 80-150°C; 5) using an inorganic base such as cesium carbonate (Cs_2CO_3) in a solvent such as acetonitrile (CH_3CN) or DMF at elevated temperatures of 80-150°C.

[0087] When X is a covalent bond, compounds of formula **I** can be prepared by a coupling reaction of C-5 substituted 4-chloro-3-cyanopyridine **v** with a boronic acid of formula $R^1B(OH)_2$, or boronic ester of formula $R^1B(OR)_2$, where R is an

alkyl group (e.g., a lower alkyl group), mediated by a palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)-palladium (0) [$(Ph_3P)_4Pd$] or palladium (II) acetate ($Pd(OAc)_2$) in a solvent such as a mixture of dimethoxyethane(DME) and aqueous sodium bicarbonate (aq. $NaHCO_3$) or aqueous sodium carbonate (aq. Na_2CO_3), optionally in the presence of a phosphine ligand such as triphenyl phosphine (Ph_3P). Alternatively, 4-chloro-3-cyanopyridine **v** can be treated with a stannane R^1SnR_3, wherein R is an alkyl group (e.g., a lower alkyl group), to yield compounds of formula **I**.

[0088] Referring to Scheme 5 below, additional compounds of formula **I** where R^2 is substituted with an R^4 group selected from an aryl group, a heteroaryl group, an alkenyl group and an alkynyl group (formula **Ib**) can be prepared from compounds of formula **I** where R^2 is substituted with a leaving group (LG) such as bromide (Br), iodide (I), chloride (Cl) or trifluoromethane sulfonate (OTf) (formula **Ia**) as described in Scheme 5 below.

Scheme 5



Ia
LG=Br, I, Cl, or OTf

Ib
R^4=aryl, heteroaryl, alkenyl, alkynyl

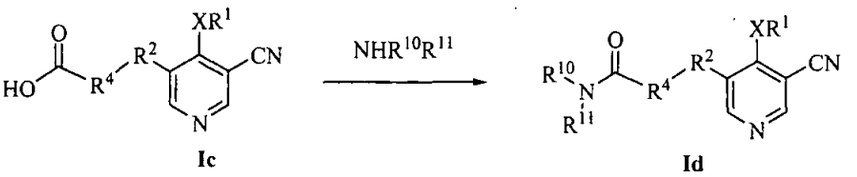
[0089] More specifically, compounds of formula **Ib** where R^4 is an aryl group or a heteroaryl group can be prepared by treatment of compounds of formula **Ia** with a boronic acid ($R^4B(OH)_2$), a boronic ester ($R^4B(OR)_2$, where R is a lower alkyl group) or with an organic stannane reagent (e.g., R^4SnBu_3) mediated by a palladium catalyst (e.g., $(Ph_3P)_4Pd$ or $Pd(OAc)_2$) in a solvent such as a mixture of DME and aq. $NaHCO_3$ or aq. Na_2CO_3, optionally in the presence of a phosphine ligand such as Ph_3P.

[0090] Similarly, compounds of formula **Ib** where R^4 is an alkenyl group or an alkynyl group can be prepared by treating compounds of formula **Ia** with an alkene or alkyne of formula R^4-H or with a boronic acid or ester of or an organic stannane reagent in the presence of a palladium catalyst (e.g., $(Ph_3P)_4Pd$,

dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II), or $Pd(OAc)_2$) in a solvent such as DMF, NMP, dioxane, or DME, in the presence of a ligand such as Ph_3P or tri-o-tolylphosphine and a base (e.g., potassium carbonate (K_2CO_3) or Na_2CO_3), optionally with the addition of an organic base such as TEA. A catalytic amount of copper(I) iodide can be optionally used for this coupling reaction.

[0091] Scheme 6 depicts a synthetic route for preparing additional compounds of formula **I** where both R^2 and R^4 are aryl or heteroaryl groups and R^4 is further substituted with an amide (formula **Id**).

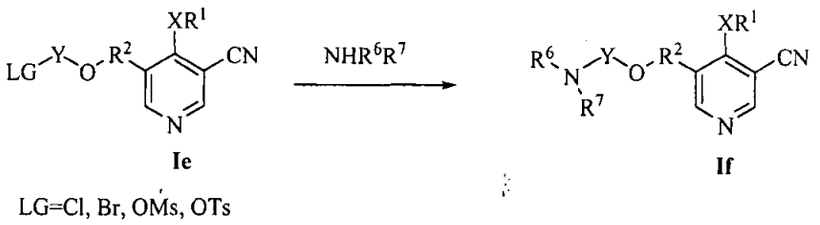
Scheme 6



[0092] Compounds of formula **I** where R^2 is substituted by an aryl or heteroaryl group substituted by a carboxylic acid (formula **Ic**) can be treated with an amine of formula $NHR^{10}R^{11}$ in the presence of a catalyst (e.g., benzotriazol-1-yloxytris(dimethyl amino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP)) and an organic amine (e.g., TEA, DIEA, or pyridine) in a solvent such as MeOH or EtOH at ambient temperature to elevated temperatures of 50-80°C to provide compounds of formula **Id** as described.

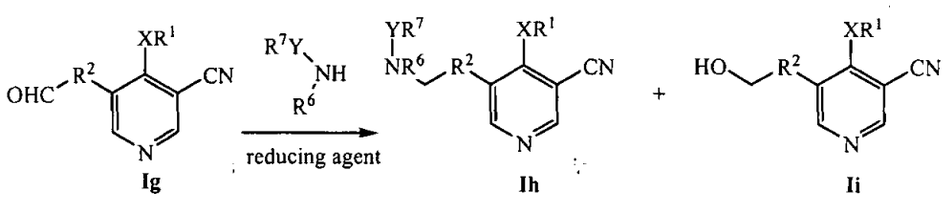
[0093] Additional compounds of formula **I** where R^2 is substituted with –O–Y–NR^6R^7 (formula **If**) can be prepared as depicted in Scheme 7 below, by treating compounds of formula **I** where R^2 is substituted with –O–Y–LG (formula **Ie**), where LG is Cl, Br, methanesulfonyl (mesyl, OMs), or p-toluenesulfonyl (tosyl, OTs), with an amine of formula NHR^6R^7 in a solvent such as EtOH, DME or DMF optionally in the presence of NaI or a base such as K_2CO_3.

Scheme 7



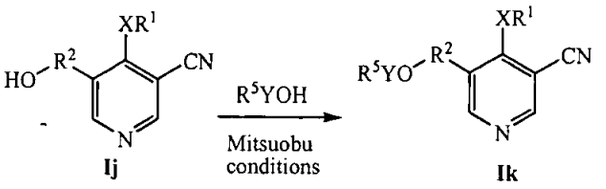
[0094] As depicted in Scheme 8, compounds of formula **I** wherein R^2 is substituted by $-CH_2-NR^6YR^7$ (formula **Ih**), can be prepared by treating compounds of formula **I** where R^2 contains an aldehyde functionality (formula **Ig**), with an amine of formula HNR^6YR^7 in the presence of a reducing agent (e.g., sodium triacetoxyborohydride ($Na(OAc)_3BH$) or sodium cyanoborohydride) in a solvent such as dichloromethane (CH_2Cl_2) or THF with the optional addition of DMF or NMP and preferably in the presence of acetic acid. Compounds of formula **I** wherein R^2 is substituted by $-CH_2-OH$ (formula **Ii**) can be formed as a b-byproduct of this reductive amination reaction.

Scheme 8



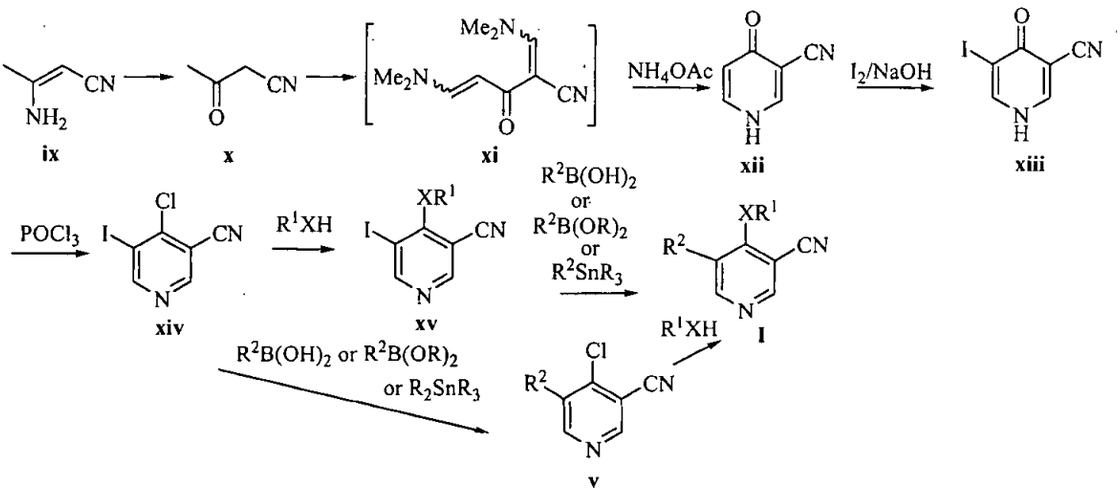
[0095] As depicted in Scheme 9, compounds of formula **I** where R^2 is substituted by $-OYR^5$ (formula **Ik**) can be prepared by treating compounds of formula **I** where R^2 contains a hydroxyl functionality(formula **Ij**), with an alcohol of formula R^5YOH under Mitsunobu conditions. This reaction can be conducted in a solvent such as THF in the presence of Ph_3P and either diethyl azodicarboxylate or di-t-butyl azodicarboxylate.

Scheme 9



[0096] Additional compounds of formula **I** wherein X is not a bond can be prepared as shown in Scheme 10, Scheme 11, and Scheme 12 below.

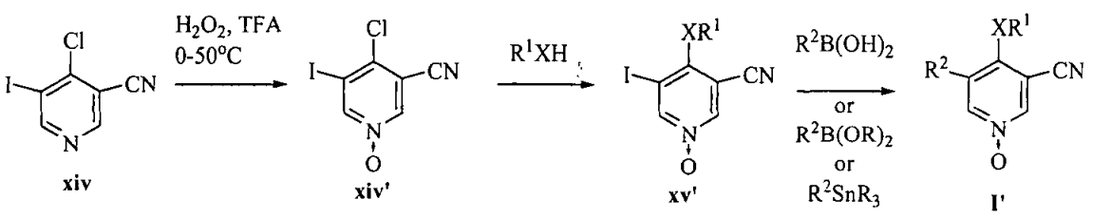
Scheme 10



[0097] A mixture of 3-aminobut-2-enenitrile **ix** is heated in acid (e.g., aqueous HCl) to yield acetoacetonitrile **x**. Acetoacetonitrile **x** is treated with t-butoxybis(dimethyl amino)methane and DMF-DMA at an elevated temperature to yield 5-(dimethylamino)-2-[(dimethylamino)methylene]-3-oxopent-4-enenitrile **xi**, which is then treated with ammonium acetate in EtOH at reflux to produce 4-hydroxynicotinonitrile **xii**. (An alternate synthesis of 4-hydroxynicotinonitrile was reported in the literature: Broekman, F. W. et al., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 81: 792-796 (1962)). A mixture of 4-hydroxynicotinonitrile **xii**, iodine and NaOH in water is heated overnight to yield 4-hydroxy-5-iodonicotinonitrile **xiii**, which is then treated with $POCl_3$ at an elevated temperature to yield 4-chloro-5-iodonicotinonitrile **xiv**. Intermediate **xiv** can then be treated with R^1XH, wherein X is not a bond (e.g., R^1NH_2, R^1OH, R^1SH, etc.) to yield the 4-

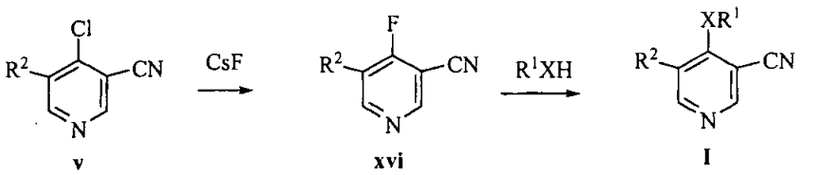
substituted 5-iodo-nicotinonitrile **xv**. Further treatment with a boronic acid $R^2B(OH)_2$, boronic acid ester $R^2B(OR)_2$ or stannane R^2SnR_3 (where R, in each case, is a lower alkyl group) yields compounds of formula **I**. Alternatively, intermediate **xiv** can be treated with a boronic acid $R^2B(OH)_2$, a boronic acid ester $R^2B(OR)_2$ or a stannane R^2SnR_3 (where R, in each case, is a lower alkyl group), followed by a reaction with R^1XH to provide compounds of formula **I**.

Scheme 11



[0098] As depicted in Scheme 11, treatment of 4-chloro-5-iodonicotinonitrile **xiv** with an oxidizing agent, preferably hydrogen peroxide, in trifluoroacetic acid at temperatures of 0-50°C, provides 4-chloro-5-iodo-1-oxy-nicotinonitrile **xiv'**. Addition of R^1XH under the conditions noted previously provides compounds of formula **xv'**. Addition of a boronic acid, ester, or an organostannane under the conditions noted previously provides compounds of formula **I'**.

Scheme 12



[0100] As shown in Scheme 12, treatment of compounds of formula **v** with CsF in a solvent such as DMF provides a 4-fluoro analog **xvi**. Subsequent displacement of the 4-fluoro group with R^1XH in a solvent such as DMSO provides compounds of formula **I**.

[0101] Aspects of the present teachings can be further understood in light of the following examples, which should not be construed as limiting the scope of the present teachings in any way.

[0102] More specifically, the following examples illustrate various synthetic routes which can be used to prepare compounds of formula **I**. HPLC conditions used in the examples are listed as the following:

[0103] (a): column: Prodigy ODS3, 4.6 × 150 mm, from Phenomenex (Torrance, CA); mobile phase A: 0.02% trifluoroacetic acid (TFA) in water; mobile phase B: 0.02% TFA in CH_3CN, 10-95% B in 20 minutes (min.); flow rate: 1.0 mL/min.; column temperature: 40 °C; detection wavelength: 215 nm;

[0104] (b): column: Prodigy ODS3, 4.6 × 150 mm, from Phenomenex (Torrance, CA); mobile phase A: 0.02% trifluoroacetic acid (TFA) in water; mobile phase B: CH_3CN, 10-90% B; flow rate: 1.0 mL/min.; detection wavelength: 215 nm;

[0105] (c): column: Prodigy ODS3, 4.6 × 150 mm, from Phenomenex (Torrance, CA); mobile phase A: 0.02% formic acid in water; mobile phase B: 0.02% formic acid in acetonitrile, 10-95% B in 3 min., 95-10% B in 1 min.; column temperature: 40 °C; detection wavelength: 215 nm;

[0106] (d): column: YMC C18, 4.6 × 50 mm, 5 microns, from YMC (Kyoto, Japan); mobile phase A: 90% water + 10% MeOH + 0.02% H_3PO_4; mobile phase B: 90% MeOH + 10% water + 0.02% H_3PO_4, 1-100% B in 2 min., up to 10 min. 100% B, then 100-1% B in 1 min.;

[0107] (e): column: Aquasil C18, 2.1 × 50 mm, from Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); 5.5 min. gradient CH_3CN in water/formic acid; flow rate: 0.8 mL/min.; detection wavelength: 254 nm;

[0108] (f): column: Xterra MS C18, 3.5 μm, 2.1 × 30 mm, from Waters Corp. (Milford, MA); 5 min. gradient CH_3CN in water/formic acid; flow rate: 1.0 mL/min.; detection wavelength: 215 nm;

[0109] (g): column: Prodigy ODS3, 4.6 × 150 mm, from Phenomenex (Torrance, CA); 20 min. gradient CH_3CN in water/TFA; flow rate: 1.0 mL/min.; detection wavelength: 215 nm;

[0110] (h): column: Prodigy ODS3, 4.6 × 150 mm, from Phenomenex (Torrance, CA); 20 min. gradient methanol (MeOH) in water/TFA; flow rate: 1.0 mL/min.; detection wavelength: 215 nm;

[0111] (i) column: XBridge C18, 4.6 × 50 mm, from Waters Corp. (Milford, MA); 5.5 min. gradient CH_3CN in water/formic acid; flow rate: 0.8 mL/min.; detection wavelength: 254 nm;

[0112] (j): column: Pursuit® PFP, 4.6 × 150 mm, from Varian, Inc. (Palo Alto, CA); 20 min. gradient CH_3CN in water/TFA; flow rate: 1.0 mL/min.; detection wavelength: 215 nm; and

[0113] (k): column: Aquasil C18, 2.1 × 50 mm, from Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); mobile phase A: 0.1 % formic acid in water; mobile phase B: 0.1 % formic acid in CH_3CN, 0 – 100 % B in 2.5 min; flow rate: 0.8 mL/min; column temperature: 40 °C; detection wavelength: 254 nm.

Example 1: Preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile 101

[0114] A solution of 3,4-dimethoxyphenyl acetic acid (50 mM) in MeOH (100 mL) with concentrated sulfuric acid (conc. H_2SO_4, 1 mL) or concentrated hydrochloric acid (conc. HCl) was heated at reflux overnight. Concentration to dryness on a rotary evaporator and high vacuum pump overnight gave the ester as an oil which was used directly in the next step.

[0115] To a 1.0 L three-necked round-bottomed flask was added 50 mL of THF and the reaction mixture was cooled to -78°C. Butyl lithium (BuLi, 1.6 M, 14.4 mL, 23 mmol) was added dropwise keeping the temperature below -70°C. Acetonitrile (1.3 mL, 25 mmol) in 30 mL of THF was added dropwise to the flask amidst stirring and cooling. After 2 hours (h) of stirring, (3,4-dimethoxyphenyl)acetic acid methyl ester (2.3 g, 11 mmol) was added to the resulting white colloidal mixture in the flask. The reaction mixture was stirred for a further 2 h, followed by the addition of saturated ammonium chloride solution (NH_4Cl, 75 mL) at -78°C. The organic layer was separated, dried with sodium sulfate (Na_2SO_4), filtered to remove the drying

agent and evaporated to dryness to give the crude product. This crude product was purified by silica gel column chromatography, eluting with 30-70% ethyl acetate (EtOAc) in hexanes to yield 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxo-butyronitrile in the form of a solidifying amber oil, 1.8 g (75%).

[0116] To a solution of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxo-butyronitrile (5.0 g, 23 mmol) in DMF (12 mL) was added dimethylformamide-dimethylacetal (DMF-DMA, 13.5 mL, 101 mmol) and the solution heated at 122°C overnight. Concentration on a rotary evaporator under high vacuum gave an orange-red solid. This solid was dissolved in EtOH (100 mL) and excess ammonium acetate was added and the reaction mixture was heated at 85°C for 1 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature (r.t.) for 1 h then the solids were collected by filtration and washed with EtOH (cold) to give 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-hydroxynicotinonitrile (4.1 g, 69%) as a brown solid. The filtrate was concentrated on a rotary evaporator and the residue purified on silica gel with 0-25% MeOH in CH_2Cl_2 to give an additional amount of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-hydroxynicotinonitrile.

[0117] A solution of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-hydroxynicotinonitrile (4 g, 15.7 mmol) in phosphorus oxychloride ($POCl_3$, 25 mL) was heated at 125°C for 1.5 h, then cooled to r.t. and poured into an ice/3 N sodium hydroxide (NaOH)/EtOAc mixture. The mixture was stirred and the layers separated. The organic layer was dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile (3.9 g, 91%) as a brown solid.

[0118] A mixture of 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile (824 mg, 3 mmol), 5-aminoindole (396 mg, 3 mmol) and Pyr.HCl (345 mg, 3 mmol) in EtEtOH (25 mL) was heated at reflux for 8 h, cooled to r.t. and concentrated. The residue was purified by flash silica gel column chromatography eluting with 0-25% MeOH in CH_2Cl_2 to give 977 mg (88% yield) of a yellow-brown oil, that was triturated with MeOH/ethyl ether to give 525 mg (47%) of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **101** as a yellow-brown solid. MS 371.2 (M+H), HPLC retention time: 1.70 min. [(a)].

[0119] Following procedures analogous to those described for preparing compound **101** and using the appropriate amine in the last step, the compounds in Table 2 were prepared.

Table 2

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
102	4-(2,1,3-benzothiadiazol-4-ylamino)-5-(3,4-dimethoxy phenyl)nicotinonitrile	1.85 [(a)]	390
103	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(isoquinolin-5-ylamino) nicotinonitrile	1.50 [(a)]	383
104	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(quinolin-5-ylamino) nicotinonitrile	1.61 [(a)]	383
105	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen -1-ylamino)nicotinonitrile	2.06 [(a)]	386
106	4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile	1.75 [(a)]	390
107	4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)-5-(3,4-dimethoxy phenyl)nicotinonitrile	2.03 [(a)]	372
108	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-6-ylamino) nicotinonitrile	1.65 [(a)]	371
109	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	1.62 [(a)]	371
110	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-methyl-1H-indol-5-yl) amino]nicotinonitrile	2.15 [(a)]	385
111	4-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-5-(3,4-dimethoxy phenyl)nicotinonitrile	2.01 [(a)]	376.1
112	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2-naphthylamino) nicotinonitrile	2.22 [(a)]	382.1

Example 2: Preparation of 5-(3-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile 113

[0120] Following procedures analogous to those described for preparing 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl) nicotinonitrile (Example 1), 5-(3-bromophenyl)-4-chloronicotinonitrile was prepared from 3-bromophenylacetic acid. 5-(3-Bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **113** was then prepared using two methods.

[0121] Method A: Following procedures analogous to those described for preparing compound **101** (Example 1), the title compound was prepared from 5-(3-bromophenyl)-4-chloronicotinonitrile and purified by flash silica gel column chromatography eluting with 0-25% MeOH in CH_2Cl_2. MS: 389.0 (M+H), HPLC retention time: 1.92 min. [(a)].

[0122] Method B: A solution of 5-(3-bromophenyl)-4-chloronicotinonitrile (4.42 g, 15 mmol), 5-aminoindole (1.99 g, 15 mmol) in EtEtOH (44 mL) was heated at reflux for 12 h, then cooled to r. t. The reaction mixture was poured into saturated aq. $NaHCO_3$ solution, whereupon the crude product precipitated. The latter was filtered and the crude solid was dissolved in CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4, concentrated and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 1:1 EtOAc/hexane to give 4.2 g (72% yield) of the title compound as a foamy yellow solid. MS: 389.0 (M+H), HPLC retention time: 1.92 min. [(a)].

Example 3: Preparation of 5-(3-bromophenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile 114

[0123] Following procedures analogous to those described in Example 2, Method B, 5-(3-bromophenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile was prepared from 5-(3-bromophenyl)-4-chloronicotinonitrile and 4-aminoindole. MS: 389.2 (M+H).

Example 4: Preparation of 5-(2-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile 115

[0124] Following procedures analogous to those described for preparing 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl) nicotinonitrile (Example 1), 5-(2-bromophenyl)-4-chloronicotinonitrile was prepared from 2-bromophenylacetic acid. Following procedures analogous to those described for preparing compound **113** (Example 2, Method B), 5-(2-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **115** was prepared from 5-(2-bromophenyl)-4-chloronicotinonitrile. MS: 389.0 (M+H).

Example 5: Preparation of 5-(4-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile 116

[0125] Following procedures analogous to those described for preparing 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl) nicotinonitrile (Example 1), 5-(4-bromophenyl)-4-chloronicotinonitrile was prepared from 4-bromophenylacetic acid. Following procedures analogous to those described for preparing compound **113** (Example 2, Method B), 5-(4-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **116** was prepared from 5-(4-bromophenyl)-4-chloronicotinonitrile. MS: 389.0 (M+H).

Example 6: Preparation of 5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 478

[0126] Following procedures analogous to those described for preparing compound **113** (Method B), 5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile was prepared. HPLC retention time: 8.0 min. [(g)]; melting range: 208-210 °C; and HRMS: 429.19278.

Example 7: Preparation of 5-(3'-aminobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile 117

[0127] A mixture of 5-(3-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **113** (39 mg, 0.1 mmol), $(Ph_3P)_4Pd$ (2.3 mg, 0.002 mmol) and 2M aq. Na_2CO_3 (0.1 mL) in DME (2 mL) was degassed by bubbling nitrogen for 5 min., then 3-aminophenylboronic acid (17 mg, 0.11 mmol) was added and the mixture was

heated at reflux for 12 h. After cooling to r.t., the mixture was filtered and the filtrate was purified by preparative HPLC to give 5-(3'-aminobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **117**. MS: 402 (M+H), HPLC retention time: 1.72 min. [(a)].

[0128] Following procedures analogous to those described for preparing compound **117**, compounds **118-150** in Table 3 were synthesized from 5-(3-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **113**, 5-(3-bromophenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile **114**, 5-(2-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **115** or 5-(4-bromophenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **116** and the appropriate boronic acid.

Table 3

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
118	5-(4'-cyanobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.01 [(a)]	412	N/A
119	5-(4'-aminobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	1.71 [(a)]	402	N/A
120	N-{3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino) pyridin-3-yl]biphenyl-4-yl}acetamide	1.87 [(a)]	444	N/A
121	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-pyridin-4-ylphenyl)nicotinonitrile	1.50 [(a)]	388	N/A
122	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino) pyridin-3-yl]-N,N-dimethylbiphenyl-4-carboxamide	1.88 [(a)]	458	N/A
123	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino) pyridin-3-yl]-N-cyclopentylbiphenyl-4-carboxamide	2.04 [(a)]	498	N/A

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
124	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(1H-pyrrol-3-yl)phenyl]nicotinonitrile	1.84 [a]	374	N/A
125	5-(2-bromophenyl)-4-[(7-methyl-1H-indol -5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	403.0	N/A
126	5-(2-bromophenyl)-4-(1H-indol-4-yl amino)nicotinonitrile	9.3 [a]	389.0	N/A
127	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3'-methyl biphenyl-3-yl)nicotinonitrile	2.20 [a]	401.5	N/A
128	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4'-methyl biphenyl-3-yl)nicotinonitrile	2.20 [a]	401.5	N/A
129	5-(2'-chlorobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.18 [a]	421.9	N/A
130	5-(3'-chlorobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.23 [a]	421.9	N/A
131	5-(4'-chlorobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.24 [a]	421.9	N/A
132	5-(3'-cyanobiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.04 [a]	412.5	N/A
133	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino) pyridin-3-yl]biphenyl-3-carboxylic acid	2.80 [a]	431.5	N/A
134	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino) pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxylic acid	1.91 [a]	431.5	N/A
135	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino) pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxylic acid	N/A	431.1	N/A

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
136	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(2-thienyl) phenyl]nicotinonitrile	2.08 [a]	393.5	N/A
137	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-pyridin-3-ylphenyl)nicotinonitrile	1.59 [a]	388.5	N/A
138	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-pyrimidin-2-ylphenyl)nicotinonitrile	1.80 [a]	389.4	N/A
139	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(4-methyl-2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile	2.50 [a]	405.1	N/A
140	5-[3-(5-acetyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.31 [a]	433.1	N/A
141	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(3-thienyl)phenyl]nicotinonitrile	2.39 [a]	391.1	N/A
142	5-[3-(3-furyl)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.30 [a]	375.1	N/A
143	5-(2'-chlorobiphenyl-2-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.37 [a]	419.1	N/A
144	5-(3'-chlorobiphenyl-2-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.38 [a]	419.1	N/A
145	5-(4'-chlorobiphenyl-2-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.40 [a]	419.1	N/A
146	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[2-(3-thienyl) phenyl]nicotinonitrile	2.28 [a]	391.1	N/A
147	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-thienyl) phenyl]nicotinonitrile	N/A	393.2	N/A

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
148	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino) pyridin-3-yl]-N-cyclopentylbiphenyl-4-carboxamide	N/A	498.3	N/A
149	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-3-yl]nicotinonitrile	N/A	484.3	N/A
150	5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	N/A	421.1	196-199 (decom.)

Example 8: Preparation of 4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-nitrophenyl) nicotinonitrile 151

[0129] 3-Nitrophenyl acetic acid (9.5 g, 52 mmol) and thionyl chloride (20 mL) were stirred overnight at r.t., then evaporated to dryness. In a separate flask NaH (60% dispersion in oil, 5.5 g, 1.4 mmol) was suspended in THF (100 mL) and the mixture was cooled to 0°C and tert-butylcyanoacetate (8.8 g, 62 mmol) was added. After 15 min., a solution of 3-nitrophenylacetyl chloride from above in THF was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 4 h, quenched by the addition of brine, and extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was used in the next step without further purification.

[0130] To a solution of 2-cyano-4-(3-nitrophenyl)-3-oxo-butyric acid tert-butyl ester (9.5 g, 31 mmol) in toluene (40 mL) was added TFA (4 mL) and the solution was heated at reflux for 2 h, then the solvent evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to give 4.0 g of 4-(3-nitrophenyl)-3-oxo-butyronitrile (37% over 2 steps).

[0131] Following procedures analogous to those described for preparing compound **101** (Example 1), 4-(3-nitrophenyl)-3-oxo-butyronitrile was converted to

4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-nitrophenyl)-nicotinonitrile **151**. MS: 356 (M+H), HPLC retention time: 2.50 min. [(a)].

Example 9: Preparation of N-{3-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide 152

[0132] To a solution of 4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-nitrophenyl)nicotinonitrile **151** (9 mg, 0.025 mmol) in MeOH (1 mL) were added hydrazine (20 uL) and Raney-Nickel (2-5 mg). The mixture was stirred for 2 h then filtered through celite and the filtrate was concentrated to give the crude reduced product which was then dissolved in CH_2Cl_2 (1 mL) and pyridine (20 uL), and acetyl chloride (20 uL) was added. After stirring for 1 h, the reaction mixture was evaporated and the residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (4 mg). MS: 366.0 (M+H), HPLC retention time: 1.61 min. [(a)].

Example 10: Preparation of 4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile 153

[0133] To a stirred solution of 3-hydroxy-4-methoxyphenyl acetic acid (24.8 g, 136 mmol) in 200 mL of MeOH was added 1 mL of H_2SO_4 and the reaction mixture was heated at reflux overnight. The methanol was removed by evaporation in vacuo and the residue was poured into saturated $NaHCO_3$ solution and extracted with EtOAc (3 x 150 mL). Combined organic extracts were then washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo to yield 23.9 g (90% yield) of 3-hydroxy-4-methoxyphenyl acetic acid methyl ester as a yellow oil.

[0134] To a stirred solution of 3-hydroxy-4-methoxyphenyl acetic acid methyl ester (5.0 g, 25.5 mmol), tetrabutylammonium iodide (TBAI, 0.941 g, 2.5 mmol), and 2-bromoethylmethyl ether (4.6 mL, 50.9 mmol) in 150 mL of acetone was added Cs_2CO_3 (17.4 g, 53.4 mmol). The mixture was stirred for 21.5 h at reflux. The mixture was concentrated and the residue was partitioned between water and EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated in vacuo to yield 8.15 g of an orange oil, which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10-50% EtOAc in hexane to give

5.33 g (82% yield) of 4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenylacetic acid methyl ester as a light yellow oil.

[0135] To a 250 mL three-necked round-bottomed flask was added 10 mL of anhydrous THF and cooled to -78°C. *n*-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 8.06 mL, 12.9 mmol) was added and the mixture was stirred for 5 min. Anhydrous CH_3CN (0.696 mL, 13.3 mmol) in 5 mL of anhydrous THF was added dropwise at -78°C. After 1 h of stirring, 4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenylacetic acid methyl ester (1.10 g, 4.3 mmol) in 10 mL of anhydrous THF was added dropwise to the resulting white colloidal mixture. The reaction mixture was stirred for an additional 2 h, followed by the addition of saturated NH_4Cl solution at -78°C. The solution was warmed to r.t., diluted with 100 mL water and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organics were washed with brine, dried with anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with gradient 30-60% EtOAc in hexanes to yield 769 mg (68% yield) of 4-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-3-oxo-butyronitrile as a colorless oil.

[0136] To a stirred solution of 4-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-3-oxo-butyronitrile (9.91 g, 34.5 mmol) in 20 mL of anhydrous DMF was added DMF-DMA (20.2 mL, 152 mmol). The resulting mixture was heated at 100° C for 15 h and was concentrated in vacuo. The crude material was mixed with 3,4-dimethoxybenzylamine (0.687 mL, 41.4 mmol) in 20 mL of anhydrous toluene and the mixture was heated at reflux for 2 h. The reaction mixture was cooled, concentrated in vacuo, and purified by flash chromatography on silica gel eluting with gradient 50-100% EtOAc/hexane to yield 8.5 g (55% yield) of 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-3-carbonitrile as a yellow/orange foam.

[0137] A solution of 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-3-carbonitrile (300 mg, 0.666 mmol) and lithium chloride (LiCl, 254 mg, 6 mmol) in 2.5 mL of $POCl_3$ was heated at reflux for 2.5 h. The excess $POCl_3$ was removed by evaporating in vacuo and then was co-evaporated with toluene. The residue was dissolved in 100 mL ethyl acetate

and washed with ice-cold 1 N aqueous sodium hydroxide. The organic layer was separated, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo, and the resulting solid was triturated with isopropyl alcohol to yield 166 mg (78% yield) of 4-chloro-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-nicotinonitrile as an off-white solid.

[0138] To a stirred solution of 4-chloro-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-nicotinonitrile (100 mg, 0.313 mmol), 4-aminoindole (62 mg, 0.47 mmol,), DavePhos (37 mg, 0.094 mmol), and K_3PO_4 (99.8 mg, 0.47 mmol) in 4 mL of anhydrous ethylene glycol dimethyl ether was added $Pd_2(dba)_3$ (28.7 mg, 0.031 mmol). The mixture was heated to 90°C for 2 h, then cooled, filtered through celite, concentrated in vacuo, and crystallized by tritration with ether/hexane to yield 42.5 mg (33% yield) of the title compound **153** as a tan solid. MS: 415.1 (M+H), HPLC retention time: 7.70 min [(b)].

[0139] Following procedures analogous to those described for preparing compound **153** and using the appropriate amine, the compounds in Table 4 were prepared.

Table 4

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
154	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile	7.70 [(b)]	415.2
155	4-(1H-indol-6-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile	8.50 [(b)]	415.2
156	4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile	7.85 [(b)]	433.1
157	5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(2-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	8.50 [(b)]	429.1
158	4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]	10.7 [(b)]	417.0

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
	nicotinonitrile		

Example 11: Preparation of 4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile 159

[0140] Following procedures analogous to those described for preparing 4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenylacetic acid methyl ester in Example 9, ethyl [3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]acetate was prepared from 4-hydroxy-3-methoxyphenylacetic acid ethyl ester. 4-(1H-Indol-4-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl] nicotinonitrile **159** was then prepared following procedures analogous to those described for preparing 4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-nicotinonitrile **153** (Example 9). MS: 415.2 (M+H), HPLC retention time: 7.9 min [(b)].

[0141] Compounds in Table 5 were prepared following procedures described for preparing compound **153** from 4-chloro-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl] nicotinonitrile.

Table 5

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
160	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile	7.8 [(b)]	415.2
161	4-(1H-indol-6-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile	8.6 [(b)]	415.2
162	4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile	7.8 [(b)]	433.0
163	5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(2-methyl-1H-	8.7 [(b)]	429.1

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
	indol-5-yl)amino]nicotinonitrile		

Example 12: Preparation of 4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile 164

[0142] Following procedures analogous to those described in Example 9, 4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile **164** was prepared from 3-hydroxyphenylacetic acid. MS: 385.2 (M+H), HPLC retention time: 7.10 min. [(b)].

Example 13: Preparation of 5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)-nicotinonitrile 165

[0143] To a stirred solution of 3-hydroxyphenylacetic acid methyl ester (22.6 g, 136 mmol) and 2-chloroethyl p-toluenesulfonate (40 g, 171 mmol) in 900 mL of acetone was added Cs_2CO_3 (88.8 g, 272 mmol) and the mixture was headed at reflux for 3 h. The reaction mixture was then cooled, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a gradient of 0-7% EtOAc in hexanes to yield 28.9 g (90% yield) of [3-(2-chloroethoxy)phenyl]-acetic acid methyl ester as a colorless oil.

[0144] To a 1.0 L three-necked round-bottomed flask was added 150 mL of anhydrous THF and cooled to -78°C. *n*-Butyl lithium (2.5 M in hexane, 52.5 mL, 131 mmol) was added dropwise. Anhydrous CH_3CN (7.2 mL, 138 mmol) in 150 mL of anhydrous THF was subsequently added dropwise to the flask amidst stirring and cooling. After 1 h of stirring, [3-(2-chloroethoxy)phenyl]-acetic acid methyl ester (15 g, 66 mmol) in 20 mL of anhydrous THF was added dropwise to the resulting white colloidal mixture in the flask. The reaction mixture was stirred for an additional 2 h, followed by the addition of 4:1 mixture of MeOH: acetic acid (AcOH) at -78°C. The solution was diluted with 500 mL water and extracted with EtOAc (4 x 150 mL). The organic layer was separated, dried with anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. Residual AcOH was removed by concentrating in vacuo with toluene. The residue was passed through silica gel eluting with CH_2Cl_2 to yield 4-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-3-oxo-butyronitrile as an off-white solid, 16.0 g (99% yield).

[0145] To a stirred solution of 4-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-3-oxo-butyronitrile (16.0 g, 67.0 mmol) in 100 mL anhydrous DMF was added DMF-DMA (19.7 mL, 148 mmol) and TEA (9.4 mL, 67.0 mmol), and the solution was heated at 100°C for 2.5 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was dissolved in CH_2Cl_2, passed through Magnesol® and concentrated. The crude material was then stirred with 3,4-dimethoxybenzylamine (11 mL, 74 mmol) in 100 mL of anhydrous toluene at reflux for 2 h. The reaction was cooled, concentrated in vacuo, and purified by flash chromatography on silica gel eluting with EtOAc to yield 11.8 g (41% yield) of 5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-3-carbonitrile as an off-white solid.

[0146] A solution of 5-[3-(2-chloroethoxy)-phenyl]-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-3-carbonitrile (2.5 g, 5.9 mmol) and LiCl (2.3 g, 53 mmol) in 22 mL of $POCl_3$ was heated at reflux for 2.5 h. The excess $POCl_3$ was removed by concentrating in vacuo. The residue was dissolved in 100 mL CH_2Cl_2 and washed with ice-cold 3 N NaOH. The organic layer was separated, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, concentrated in vacuo, and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 30% EtOAc in hexanes to yield 1.3 g

(75% yield) of 4-chloro-5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]nicotinonitrile as an off-white solid.

[0147] To a stirred solution of 4-chloro-5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-nicotinonitrile (200 mg, 0.68 mmol), 4-aminoindole (135 mg, 1 mmol), DavePhos (80 mg, 0.20 mmol), and K_3PO_4 (216 mg, 1 mmol) in 4 mL anhydrous ethylene glycol dimethyl ether was added $Pd_2(dba)_3$ (62 mg, 0.07 mmol). The mixture was heated at 90°C for 2 h then cooled, filtered through celite, concentrated in vacuo, and purified by flash chromatography on silica gel eluting with a gradient of 5-50% MeOH in CH_2Cl_2 to yield 155 mg (59% yield) of 5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)-nicotinonitrile **165** as a tan solid. MS: 389.1 (M+H), HPLC retention time: 9.60 min. [(a)].

[0148] Following procedures analogous to those described for preparing compound **165**, compounds **166** and **167** in Table 6 were prepared from 4-chloro-5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-nicotinonitrile.

Table 6

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min)	Observed Ion m/e [M+H]
166	5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-6-yl amino)nicotinonitrile	9.91 [(a)]	389.1
167	5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-5-yl amino)nicotinonitrile	9.45 [(a)]	389.1

Example 14: Preparation of 4-(1H-indol-4-ylamino)-5-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-nicotinonitrile 168

[0149] Method A: A stirred solution of 5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)-nicotinonitrile **165** (100 mg, 0.26 mmol) and N-methylpiperazine (262 mg, 2.6 mmol) in 2.5 mL of EtOH was heated to 105°C for 7 h. The reaction was cooled, poured into 25 mL of water, and chilled to 0°C. The solid was filtered

and dried in vacuo at 50°C overnight to yield 40 mg (34% yield) of the title compound as a brown solid.

[0150] Method B: A mixture of 5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)-nicotinonitrile **165** (150 mg, 0.39 mmol), N-methylpiperazine (390 mg, 3.9 mmol) and NaI (catalytic amount) in DME (2.0 mL) was heated at reflux for overnight. The reaction mixture was partitioned between saturated $NaHCO_3$ and CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, concentrated and purified by flash chromatography on silica gel eluting with a gradient of 2-15% MeOH in CH_2Cl_2 to give 141 mg (79% yield) of the title compound as an off-white solid.

[0151] Following procedures analogous to those described in Method A for preparing compound **168**, compounds **169-171** in Table 7 were prepared from 5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile **165**; compounds **172** and **173** were prepared from 5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-6-ylamino)nicotinonitrile **166**; and compounds **174** and **175** were prepared from 5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **167**. Following procedures analogous to those described in Method B for preparing compound **168**, compounds **176** to **177** in Table 7 were prepared from 5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **167**.

Table 7

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
168	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile	5.01 [(a)]	453.2
169	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-yl ethoxy)phenyl]nicotinonitrile	5.40 [(a)]	424.2
170	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-morpholin-4-yl ethoxy)phenyl]nicotinonitrile	5.20 [(a)]	440.2
171	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-piperidin-1-yl ethoxy)phenyl]nicotinonitrile	3.91 [(a)]	438.2
172	4-(1H-indol-6-ylamino)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-yl ethoxy)phenyl]nicotinonitrile	5.97 [(a)]	424.2
173	4-(1H-indol-6-ylamino)-5-[3-(2-morpholin-4-yl ethoxy)phenyl]nicotinonitrile	5.52 [(a)]	440.2
174	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-yl ethoxy)phenyl]nicotinonitrile	5.14 [(a)]	424.2
175	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[3-(2-morpholin-4-yl ethoxy)phenyl]nicotinonitrile	5.33 [(a)]	440.2
176	5-(3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	1.35 [(c)]	414.4
177	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-{2-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile	0.67 [(c)]	467.5

Example 15: Preparation of 5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile 178

[0152] Following procedures analogous to those described in Example 12, 4-chloro-5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl] nicotinonitrile was prepared from methyl (3-hydroxy-4-methoxyphenyl)acetate. Following procedures analogous to those described for preparing compound **113** (Example 2, Method B), 5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **178** was

prepared from 4-chloro-5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl]-nicotinonitrile. MS: 419.1 (M+H); melting range: 153-155 °C.

[0153] Following procedures for preparing compound **168** (Example 13, Method A), compounds **179-183** in Table 8 were prepared from 5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **178**.

Table 8

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
179	5-{3-[2-(diethylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	0.613 [c]	456.2
180	5-{3-[2-(diisopropylamino)ethoxy]-4-methoxy phenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	0.597 [c]	484.2
181	5-{3-[2-(benzylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	1.038 [c]	490.2
182	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-methoxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile	0.456 [c]	458.2
183	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]ethoxy} phenyl)nicotinonitrile	0.533 [c]	498.1

[0154] Following procedures analogous to those described for the preparation of compound **168** (Example 13, Method B), compounds in Table 9 were prepared.

Table 9

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Observed HRMS [M+H]	Melting Range (°C)
345	5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-3-methoxyphenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	7.7 [g]	442.2	442.22426	186-188
414	5-(4-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	1.41 [e]	428.2	N/A	N/A
415	5-(4-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	1.43 [e]	442.2	N/A	N/A
416	5-(4-{2-[(2-ethoxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino] nicotinonitrile	1.51 [e]	456.2	N/A	N/A
417	5-[4-(2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}ethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	1.32 [e]	455.2	N/A	N/A
418	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	1.48 [e]	438.2	N/A	N/A
419	5-{4-[2-(benzylamino)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	1.62 [e]	474.2	N/A	N/A
420	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile	1.31 [e]	481.3	N/A	N/A
421	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}ethoxy)phenyl]nicotinonitrile	1.35 [e]	493.3	N/A	N/A
422	5-(4-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-	1.47 [e]	482.2	N/A	N/A

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Observed HRMS [M+H]	Melting Range (°C)
	1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile				
423	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile	1.36 [e]	521.3	N/A	N/A
424	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile	1.36 [e]	535.3	N/A	N/A
425	5-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino] nicotinonitrile	1.50 [e]	481.3	N/A	N/A
426	5-{4-[2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl) ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	1.36 [e]	481.3	N/A	N/A
427	5-(4-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	1.36 [e]	497.3	N/A	N/A
428	5-[4-(2-{4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	1.36 [e]	524.3	N/A	N/A
429	5-[4-(2-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}ethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	1.34 [e]	492.2	N/A	N/A
430	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile	1.53 [e]	530.3	N/A	N/A
431	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile	1.40 [e]	530.3	N/A	N/A
432	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(pyridin-2-	1.55 [e]	475.2	N/A	N/A

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Observed HRMS [M+H]	Melting Range (°C)
	ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile				
433	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	1.47 [e]	475.2	N/A	N/A
434	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	1.44 [e]	475.2	N/A	N/A
435	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-phenylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl} nicotinonitrile	1.76 [e]	528.3	N/A	N/A
438	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile	1.312 [f]	507.1	N/A	N/A
472	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy] phenyl}nicotinonitrile	4.6 [g]	481.3	481.2715	168-169
473	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)phenyl]nicotinonitrile	5.1 [g]	468.3	N/A	176-177
474	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)phenyl]nicotinonitrile	5.7 [g]	466.3	466.2608	169-170
475	5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	5.0 [g]	426.3	426.22905	180-181
491	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butoxy]phenyl} nicotinonitrile	4.8 [g]	495.4	495.28638	149-151
496	4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl} nicotinonitrile	4.4 [g]	467.4	467.25576	167-168

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Observed HRMS [M+H]	Melting Range (°C)
502	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{3-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butoxy]phenyl} nicotinonitrile	0.7 [g]	495.4	495.28504	204-207
504	4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	7.1 [h]	452.2	452.246	96.9-98.6
505	5-{4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	5.9 [h]	468.2	468.23924	96.0-97.2
506	4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile	4.7 [h]	521.3	521.30196	187-190
520	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl} nicotinonitrile	6.5 [h]	N/A	453.24093	125-128 (decom.)

Example 16: Preparation of 4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-{5-[(4-methyl piperazin-1-yl)methyl]-2-thienyl}phenyl)nicotinonitrile 184

[0155] To 5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **150** (100 mg, 0.238 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) and NMP (0.5 mL), cooled with ice-water bath, was added $Na(OAc)_3BH$ (264 mg, 1.2 mmol) and N-methylpiperazine (133 μL, 1.2 mmol). The resulting mixture was stirred at r.t. overnight and partitioned between CH_2Cl_2 and aq. $NaHCO_3$. The combined organics were dried over Na_2SO_4, concentrated and purified by preparative TLC eluting with 10% MeOH/CH_2Cl_2 to give 63 mg (53% yield) of the title compound as a light yellow solid. MS: 505.2 (M+H); melting range: 120-123 °C.

[0156] Following procedures analogous to those described for preparing compound **184**, compounds **185-187** in Table 10 were prepared from 5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **150**.

Table 10

Compound	Compound Name	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
185	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-{3-[5-(morpholin-4-yl methyl)-2-thienyl]phenyl}nicotinonitrile	492.1	103-107 (decom.)
186	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ylmethyl) -2-thienyl]phenyl}nicotinonitrile	490.2	135-137
187	5-(3-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-thienyl} phenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	450.1	102-107 (decom.)

Example 17: Preparation of 5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile 188

[0157] Following procedures analogous to those described in Example 1, 5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-chloronicotinonitrile was prepared from methyl (3-bromo-4-methoxyphenyl)acetate. Following procedures analogous to those described above for preparing compound **101** (Example 1), 5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-chloronicotinonitrile was treated with 5-aminoindole to produce 5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile **188**. MS: 419.2 (M+H); melting range: 148-150 °C.

[0158] Compounds **189-193** in Table 11 were prepared from 5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile **188** and the appropriate boronic acid following procedures analogous to those described for preparing compound **114** (Example 6).

Table 11

Compound	Compound Name	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
189	4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-	423.1	122-124

Compound	Compound Name	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
	3-(2-thienyl) phenyl]nicotinonitrile		
190	5-(4'-chloro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	451.1	140-142
191	5-(3'-chloro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	451.1	134-136
192	5'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2'-methoxybiphenyl-4-carboxamide	528.2	155-157
193	5-(2'-chloro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	451.1	158-160

Example 18: Preparation of 5-[3-benzyloxyphenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile 194

[0159] Following procedures analogous to those described in Example 1, 5-(3-benzyloxyphenyl)-4-chloronicotinonitrile was prepared from methyl (3-benzyloxyphenyl)acetate. Following procedures analogous to those described for preparing compound **113** (Example 2, Method B), 5-[3-benzyloxyphenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **194** was prepared from 5-(3-(benzyloxy)phenyl)-4-chloronicotinonitrile. MS: 417.3 (M+H); melting range: 165-166 °C.

Example 19: Preparation of 5-[4-benzyloxyphenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile 195

[0160] Following procedures analogous to those described in Example 1, 5-(4-benzyloxyphenyl)-4-chloronicotinonitrile was prepared from methyl (4-benzyloxyphenyl)acetate. Following procedures analogous to those described for preparing compound **113** (Example 2, Method B), 5-[4-benzyloxyphenyl]-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile **195** was prepared from 5-(4-benzyloxyphenyl)-4-chloronicotinonitrile. MS: 417.1; melting range: 163-165 °C.

Example 20: Preparation of 3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-methylbiphenyl-4-carboxamide 196

[0161] To a solution of 3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxylic acid **134** (40mg, 0.09 mmol) and BOP (41mg, 0.09 mmol) in DMF (1mL) was added methylamine solution in MeOH (2M, 47uL, 0.09 mmol) followed by TEA (19 uL, 0.14 mmol). The reaction mixture was stirred for 12 h at r.t. The crude reaction mixture was then dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO, 1 mL) and purified by reversed phase HPLC to give 16 mg 3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-methylbiphenyl-4-carboxamide **196** (39%). MS: 444.2 (M+H); HPLC retention time: 2.10 min. [(a)].

[0162] Compounds **197-214** in Table 12 were prepared from 3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxylic acid **134** using a procedure analogous to the one described above. Similarly, compounds **215** and **216** in Table 12 were prepared from 3'-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxylic acid **135** using a procedure analogous to the one described above.

Table 12

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
197	N-butyl-3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino) pyridin-3-yl] biphenyl-4-carboxamide	2.28 [a]	486.2
198	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(1-ethyl propyl) biphenyl-4-carboxamide	2.30 [a]	500.2
199	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-hydroxyethyl) biphenyl-4-carboxamide	1.99 [a]	474.2
200	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl) biphenyl-4-carboxamide	2.11 [a]	488.2
201	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopropylbiphenyl-4-carboxamide	2.14 [a]	470.2
202	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclohexylbiphenyl-4-carboxamide	2.35 [a]	512.2
203	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)biphenyl-4-carboxamide	2.04 [a]	527.2
204	N-benzyl-3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl] biphenyl-4-carboxamide	2.29 [a]	520.2
205	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl) biphenyl-3-yl]nicotinonitrile	2.23 [a]	484.2
206	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4'-(morpholin-4-ylcarbonyl) biphenyl-3-yl]nicotinonitrile	2.12 [a]	500.2
207	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-{4'-[(4-methylpiperazin-1-yl) carbonyl]biphenyl-3-yl}nicotinonitrile	1.97 [a]	513.2
208	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopentylbiphenyl-3-carboxamide	N/A	498.4
209	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(4-hydroxybutyl)biphenyl-4-carboxamide	2.05 [a]	502.2

Compound	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
210	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(3-hydroxypropyl)biphenyl-4-carboxamide	2.03 [(a)]	488.2
211	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-[2-(methylamino)ethyl]biphenyl-4-carboxamide	1.94 [(a)]	487.2
212	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)biphenyl-4-carboxamide	2.17 [(a)]	521.2
213	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(pyridin-3-ylmethyl)biphenyl-4-carboxamide	2.15 [(a)]	521.2
214	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(pyridin-4-ylmethyl)biphenyl-4-carboxamide	2.12 [(a)]	521.1
215	N-butyl-3'-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl] biphenyl-4-carboxamide	2.26 [(a)]	486.2
216	3'-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-hydroxyethyl)biphenyl-4-carboxamide	1.99 [(a)]	474.2

Example 21: Preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(7-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 217

[0163] Following procedures analogous to those described for preparing compound **113** (Example 2, Method B), the title compound was prepared from 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile and 5-amino-7-methylindole. MS: 385.3 (M+H).

Example 22: Preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 218

[0164] Following procedures analogous to those described for preparing compound **113** (Example 2, Method B), 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1H-

indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **218** was prepared from 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile and 5-amino-4-methylindole. MS: 385.2 (M+H); melting range: 130-133 °C.

Example 23: Preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[1H-indol-5-yl (methyl)amino]nicotinonitrile 219

[0165] Following procedures analogous to those described for preparing compound **113** (Example 2, Method B), 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[1H-indol-5-yl(methyl)amino] nicotinonitrile **219** was prepared from 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl) nicotinonitrile and (1H-indol-5-yl)-methylamine. MS: 385.1; melting range: 224-226 °C (decom.).

Example 24: Preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-yloxy)nicotinonitrile 220

[0166] A mixture of 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile (120 mg, 0.44 mmol), 5-hydroxyindole (71 mg, 0.53 mmol) and K_2CO_3 (91 mg, 0.66 mmol) in CH_3CN (4.0 mL) was heated at 80°C for 4 h. After cooling to r.t., the reaction mixture was diluted with water (20 mL) and the precipitate was collected by filtration and washed with ether containing MeOH to give 121 mg (74%) of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-yloxy)nicotinonitrile **220** as a tan solid. MS: 372.2; melting range: 192-194 °C.

Example 25: Preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-yl)nicotinonitrile 221

[0167] A mixture of 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile (120 mg, 0.44 mmol), indole-5-boronic acid (77 mg, 0.48 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0.022 mmol) and aqueous saturated $NaHCO_3$ (3 mL) in DME (4.0 mL) was heated at reflux for 5 h. The reaction mixture was partitioned between water and EtOAc. The combined organics were dried over Na_2SO_4 and concentrated to give a brown syrup, which was purified by preparative thin-layer chromatography eluting with 3% MeOH/CH_2Cl_2 to give 94 mg (61%) of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-yl)nicotinonitrile **221** as an off-white solid. MS: 356.2 (M+H); melting range: 215-217 °C.

Example 26: Preparation of 5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 222

[0168] A mixture of 3-aminobut-3-enenitrile (100 g, 1.22 mol) and conc. HCl (125 mL) in water (125 mL) was heated at 80°C for 2 h, cooled to r.t. and filtered to remove the solid. The filtrate was extracted with EtOAc and the combined extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated to give a semi-solid residue which was distilled under vacuum to give 77.4 g (76%) of acetoacetonitrile (73-77°C/3-5 mmHg).

[0169] A mixture of acetoacetonitrile (41 g, 493 mmol), t-butoxybis(dimethyl amino)methane (86 g, 493 mmol) and DMF-DMA (263 mL, 1.97 mol) was heated at 100°C overnight and evaporated to remove the volatiles. The residue was triturated with hexanes/ether (1:1) and the solids were collected by filtration and washed with hexanes/ether (1:1) and a minimum amount of EtOAc to give 64.3 g (67%) of 5-(dimethylamino)-2-[(dimethylamino)methylene]-3-oxopent-4-enenitrile as a light yellow solid, which was used for the next step without further purification.

[0170] A mixture of 5-(dimethylamino)-2-[(dimethylamino)methylene]-3-oxopent-4-enenitrile (64.3 g, 333 mmol) and ammonium acetate (126 g, 1.66 mol) in EtOH (1.8 L) was heated at reflux for 60 h and concentrated to remove solvent. The resultant semi-solid residue was diluted with EtOAc, filtered and washed with EtOAc followed by CH_2Cl_2. The filtrate was evaporated to a reduced volume. The precipitated solids were collected by filtration, washed with EtOAc and a minimum amount of EtOH. The process of evaporation and crystallization was repeated to obtain more solid product from the mother liquor. The combined off-white solids provided 20.9 g of 4-hydroxynicotinonitrile (53%); melting range: 234-236°C.

[0171] Alternatively, 4-hydroxynicotinonitrile may be synthesized according to the methods described in Broekman, F. W. et al., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 81: 792-796 (1962).

[0172] A mixture of 4-hydroxynicotinonitrile (45.7 g, 381 mmol), iodine (96.6 g, 381 mmol) and NaOH (19.8 g, 825 mmol) in water (600 mL) was heated at 85°C overnight, cooled to r.t. and diluted with water. The precipitate was collected by filtration and washed with water to give 57.5 g (61%) of 4-hydroxy-5-iodonicotinonitrile as a tan solid. Mp >245°C.

[0173] A mixture of 4-hydroxy-5-iodonicotinonitrile (57.5 g, 234 mmol) and $POCl_3$ (200 mL) was heated at 100°C for 2 hours, cooled to room temperature and evaporated to remove excess $POCl_3$. The residue was cooled in an ice-water bath, adjusted to pH 8-9 with aqueous 10 N NaOH and extracted with ethyl acetate. The combined organics were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The resulting solid residue was washed with a minimum amount of methanol and methylene chloride to give 46.5 g (75%) of 4-chloro-5-iodonicotinonitrile as a tan solid. Melting range: 120-122°C.

[0174] A mixture of 4-chloro-5-iodonicotinonitrile (5.0 g, 18.9 mmol) and 5-amino-4-methylindole (3.0 g, 20.8 mmol) in EtOH (100 mL) was heated at reflux for 3 days, cooled to r.t. and diluted with saturated aq. Na_2SO_4 (300 mL). The precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dried to give 5.3 g (75%) of 5-iodo-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile as a grey solid. Melting range: 192-194°C; MS ($M+H^+$): 375.1.

[0175] To a mixture of 5-iodo-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (200 mg, 0.53 mmol), 2-benzofuranboronic acid (173 mg, 1.07 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.027 mmol) in DME (4.0 mL) was added 2.0 M aqueous Na_2CO_3 (0.8 mL). The resulting mixture was heated at 80°C for 2 h, cooled to r.t. and filtered. The filtrate was concentrated and purified by HPLC to give 35 mg of 5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **222** as a yellow solid. MS: 365.2 (M+H); HPLC retention time: 11.4 min.[(a)].

[0176] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **222**, compounds in Table 13 were prepared.

Table 13

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC Retention Time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
412	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	1.72 [e]	385.2	N/A
413	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	3.7 [i]	365.4	N/A
453	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-2'-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile	N/A	0.339 [f]	425.0	N/A
460	5-[4-(3-chloropropoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	151-153	10.3 [g]	N/A	417.14818
463	5-(5-formyl-2-thienyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	190-192	8.3 [g]	359.2	359.09612
466	5-(3-methyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	224-226	11.4 [g]	379.3	379.15464
467	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile	250 (decom.)	4.9 [g]	326.2	326.13969
469	2'-chloro-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile	134-135	8.3 [g]	360.2	360.10099
470	5-{2-chloro-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	N/A	501.4	501.21649
471	2'-chloro-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile	N/A	7.2 [g]	360.2	360.10091
477	5-[3,4-bis(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-	N/A	8.6 [g]	N/A	529.18902

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC Retention Time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
	[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile				
488	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-ylamino)nicotinonitrile	235-236	6.2 (g)	372.3	372.14654
489	5-(5-formyl-2-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	225-227 (decom.)	N/A	343.2	343.11964
494	5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	9.6 (g)	403.2	N/A
498	4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile	N/A	8.8 (g)	419.2	419.12665
507	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-6'-morpholin-4-yl-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile	> 245	5.6 (g)	N/A	411.19329
508	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-6'-piperidin-1-yl-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile	> 245	6.0 (g)	N/A	409.21414
509	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-pyrimidin-5-ylnicotinonitrile	> 245	5.5 (g)	N/A	327.13563
510	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-piperidin-1-ylpyrimidin-5-yl)nicotinonitrile	> 245	9.3 (g)	N/A	410.20928
511	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)nicotinonitrile	> 245	7.1 (g)	412.3	412.18835
512	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-	> 245	6.9 (g)	396.3	396.19427

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC Retention Time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
	yl)nicotinonitrile				
513	5-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	> 245	6.7 [(g)]	370.3	370.17834
514	5-(1-benzothien-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	> 245	11.3 [(g)]	N/A	381.11811
515	5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	N/A	N/A	N/A	389.11768
516	5-(5-formyl-3-thienyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	241-244 (decom.)	7.4 [(g)]	359.3	N/A
517	5-(4-formyl-2-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	240-242 (decom.)	8.0 [(g)]	343.3	N/A
519	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile	> 245	5.1 [(g)]	326.2	326.14049
523	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile 1-oxide	N/A	8.5 [(g)]	387.3	387.14545
525	1-butyl-3-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)urea	142.7-147.2	8.9 [(g)]	439.1	439.2241
526	methyl (4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)carbamate	216.4 - 219.2	7.8 [(g)]	398.3	398.1611
527	benzyl (4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-2-fluorophenyl)carbamate	200.9 – 203	10.9 [(g)]	492.3	492.1830

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC Retention Time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
528	4-methoxybenzyl (4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-2-fluorophenyl)carbamate	115 - 116	11.2 (g)	522.3	522.1946
545	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methoxy-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	7.5 (g)	401.2	401.1613
546	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	8.2 (g)	389.2	389.1410
549	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2,4-dimethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	8.8 (g)	399.2	399.1819
550	5-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	200-202 (decom.)	N/A	382.3	N/A
551	5-(5-formyl-2-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	7.3 (g)	383.3	N/A
555	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(1,4-dimethyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	233-234 (decom.)	8.9 (g)	399.3	N/A
556	3-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}benzoic acid	> 250	7.0 (g)	369.3	N/A
557	5-(2-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	6.7 (g)	355.3	N/A
558	5-(3-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	8.4 (g)	355.3	N/A
559	5-(4-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-	N/A	8.3 (g)	355.3	N/A

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC Retention Time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
	yl)amino]nicotinonitrile				
560	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-phenylnicotinonitrile	N/A	8.0 (g)	325.3	N/A
561	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-thienyl)nicotinonitrile	N/A	8.2 (g)	331.2	N/A
562	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(3-thienyl)nicotinonitrile	N/A	7.7 (g)	331.2	N/A
563	5-(3-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	7.0 (g)	315.3	N/A
566	1-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-3-cyclopropylurea	N/A	7.2 (g)	423.4	N/A
567	1-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-3-methylurea	N/A	6.4 (g)	397.4	N/A
568	3-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-1,1-dimethylurea	N/A	6.9 (g)	411.4	N/A
569	N-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)morpholine-4-carboxamide	N/A	6.8 (g)	453.4	N/A
570	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(4-nitrophenyl)nicotinonitrile	N/A	9.0 (g)	370.2	N/A
571	5-(4-aminophenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	5.8 (g)	340.2	N/A

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC Retention Time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
572	5-(3-aminophenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	6.1 (g)	340.2	N/A
573	5-(2-aminophenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	7.7 (g)	340.2	N/A
574	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	8.1 (g)	368.3	N/A
575	5-[3-(dimethylamino)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	8.0 (g)	368.3	N/A
576	N-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)acetamide	N/A	6.6 (g)	382.3	N/A
577	N-(2-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)acetamide	N/A	9.3 (g)	382.3	N/A
578	N-(3-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)acetamide	N/A	6.6 (g)	382.3	N/A
579	N-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-2-methylpropanamide	N/A	8.2 (g)	410.4	N/A
580	4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-N-methylbenzamide	N/A	6.1 (g)	382.3	N/A

09 157

Example 27: Preparation of 5-{5-[(dimethylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile 224

[0177] Following procedures analogous to those described in Example 25, 5-(5-formyl-1-benzothien-2-yl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile **223** was prepared from 5-iodo-4-[(1H-indol-4-yl)amino] nicotinonitrile, MS: 395.1 (M+H); melting range: 206-208 °C (decom.).

[0178] To 5-(5-formyl-1-benzothien-2-yl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile **223** (166 mg, 0.38 mmol) in THF (7 mL) was added dimethylamine in THF (2.0 M, 0.58 mL, 1.15 mmol) followed by acetic acid (126 mg, 2.09 mmol). The resulting mixture was stirred at r.t. for 1 h and additional dimethylamine (1.2 mL, 2.30 mmol) was added. After stirring at r.t. for an additional hour, $Na(OAc)_3BH$ (242 mg, 1.15 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h and was partitioned between diluted HCl and EtOAc. The combined aqueous extracts were basified with aqueous $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. The combined organics were dried over Na_2SO_4, concentrated and purified by flash column chromatography to give 115 mg (65%) of 5-{5-[(dimethylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile **224** as a pale yellow solid. MS: 424.2 (M+H); HPLC retention time: 2.1 min. [(a)].

[0179] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **224**, compounds in Table 14 were prepared.

Table 14

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC retention time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
382	5-{5-[(dimethylamino)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	1.75 [e]	422.2	N/A
383	5-(5-{[(2-hydroxyethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	1.69 [e]	438.2	N/A
384	5-(5-{[(3-hydroxypropyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	1.71 [e]	452.2	N/A
385	5-(5-{[(2,3-dihydroxypropyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	1.71 [e]	468.2	N/A
386	5-(5-{[(2,3-dihydroxypropyl)(methyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	1.69 [e]	482.2	N/A
387	5-{5-[(cyclohexylamino)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	2.04 [e]	478.6	N/A
388	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile	N/A	1.76 [e]	464.2	N/A
389	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile	N/A	1.81 [e]	448.2	N/A
391	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-({[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}methyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile	196-199	1.58 [e]	505.3	N/A
392	5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-	N/A	1.77 [e]	492.2	N/A

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC retention time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
	[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile				
393	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile	N/A	1.59 [e]	531.3	N/A
394	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	1.61 [e]	545.3	N/A
395	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile	N/A	1.58 [e]	547.3	N/A
396	5-[5-({4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	1.58 [e]	534.3	N/A
397	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile	N/A	1.83 [e]	540.2	N/A
398	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(pyridin-2-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile	N/A	1.85 [e]	485.2	N/A
399	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(pyridin-3-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile	N/A	1.75 [e]	485.2	N/A
400	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(pyridin-4-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile	N/A	1.71 [e]	485.2	N/A
401	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile	N/A	0.914 [f]	414.0	N/A

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC retention time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
402	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile	N/A	0.388 (f)	412.0	N/A
403	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)-2-furyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	0.322 (f)	495.1	N/A
404	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)methyl]-2-furyl}nicotinonitrile	N/A	0.288 (f)	481.1	N/A
405	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)methyl]-2-furyl}nicotinonitrile	N/A	0.324 (f)	497.1	N/A
406	5-{5-[(diethylamino)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	0.356 (f)	400.0	N/A
407	5-{5-[(dibutylamino)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	1.497 (f)	456.1	N/A
408	5-{5-[(benzylamino)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	0.819 (f)	433.9	N/A
409	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(3-phenylpropyl)amino]methyl}-2-furyl)nicotinonitrile	N/A	0.316 (f)	398.0	N/A
410	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile	N/A	0.873 (f)	430.0	N/A
411	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile	N/A	1.381 (f)	462.0	N/A
436	5-(5-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]methyl}-2-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	0.280 (f)	455.0	N/A

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC retention time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
437	5-{5-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	0.407 (f)	455.0	N/A
449	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile	N/A	0.314 (f)	437.0	N/A
450	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile	N/A	0.298 (f)	408.0	N/A
451	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile	N/A	0.381 (f)	424.0	N/A
452	5-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	0.263 (f)	381.9	N/A
454	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile	N/A	0.355 (f)	437.0	N/A
455	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile	N/A	0.320 (f)	408.0	N/A
456	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[3-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile	N/A	0.425 (f)	424.0	N/A
457	5-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	0.678 (f)	382.0	N/A
459	5-{2-fluoro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	5.0 (g)	455.4	455.23501
461	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile	212-214	6.9 (g)	N/A	462.22967

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC retention time (min.)	Observed ion m/e $[M+H]^+$	Observed HRMS $[M+H]^+$
486	5-{5-[(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	174-176 (decom.)	5.9 [(g)]	481.4	481.26968
487	5-{5-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	170-172 (decom.)	7.2 [(g)]	462.3	462.15913
521	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzothien-2-yl}nicotinonitrile	171-172	10.7 [(h)]	N/A	493.21682

Example 28: Preparation of 5-(4-{[(2S)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile 226

[0180] Following procedures analogous to those described in Example 25, 5-(4-hydroxyphenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile **225** was prepared from 5-iodo-4-[(1H-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile. MS: 327.1 (M+H); melting range: 235-237 °C.

[0181] To a suspension of 5-(4-hydroxyphenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile **225** (100 mg, 0.31 mmol), tert-butyl (1S)-1-benzyl-2-hydroxyethylcarbamate (77 mg, 0.31 mmol), and Ph_3P (97 mg, 0.37 mmol) in THF (2.0 mL) was added diethyl azodicarboxylate (64 mg, 0.37 mmol) via a syringe over 6 min. The resulting mixture was stirred at r.t. for 21 h and treated with concentrated HCl (~200 mg). After heating at 60°C for one h, the reaction mixture was partitioned between saturated $NaHCO_3$ and CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, concentrated and purified by silica gel flash column chromatography (eluting with 4% MeOH/CH_2Cl_2) to give 42 mg (30%) of 5-(4-{[(2S)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile **226** as a white solid. MS: 460.4 (M+H); melting range: 83-85 °C.

[0182] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-(4-{[(2S)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile **226**, 5-(4-{[(2R)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile **458** was prepared. HPLC retention time: 6.2 min.[g]; MS: 460.2 (M+H); melting point: 95-96 °C; and HRMS: 460.21519.

Example 29: Preparation of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile 228 and 5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzothien-2-yl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 229

[0183] Following procedures analogous to those described in Example 25, 5-(5-formyl-1-benzothien-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **227** was prepared from 5-iodo-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile. MS: 409.2 (M+H); melting range: 185-187 °C.

[0184] Sodium cyanoborohydride (8.0 mg, 0.13 mmol) was added in portions to a stirred mixture of 5-(5-formyl-1-benzothien-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **227** (40 mg, 0.098 mmol), piperidine (10 mg, 0.12 mmol) and acetic acid (7.0 mg, 0.12 mmol) in EtOH (3.0 mL). The resulting mixture was stirred at r.t. overnight and diluted with CH_2Cl_2 (30 mL). Silica gel and potassium bicarbonate (20 mg) were added and the mixture was concentrated to give a solid residue which was purified by silica gel flash column chromatography (eluting with 3% MeOH in CH_2Cl_2) to give 26 mg (57%) of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile **228** as an off-white solid (MS: 478.3 (M+H); melting range: 180-182 °C; HPLC retention time: 7.1 min.), and 7 mg (18%) of 5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzothien-2-yl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **229** as an off-white solid (MS: 411.3 (M+H); melting range: 174-175 °C, HPLC retention time: 8.6 min. [(a)]).

[0185] Following procedures analogous to those described for the preparation of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile **228**, the following compounds were prepared:

[0186] 4-[(4-Methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-thienyl}nicotinonitrile **464**. HPLC retention time: 4.9 min. [(g)]; MS: 443.4 (M+H); melting point: 255 °C (decom.); and HRMS: 443.20223; and

[0187] 4-[(4-Methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-furyl}nicotinonitrile **468**. HPLC retention time: 5.2 min. [(g)]; MS: 427.3 (M+H); melting point: 245 °C (decom.); and HRMS: 427.22449.

Example 30: Preparation of 4-chloro-5-iodo-1-oxy-nicotinonitrile

[0188] To a solution of 4-chloro-5-iodo-nicotinonitrile (529 mg, 2.0 mmol) in TFA (5 mL) was added H_2O_2 (30wt% in H_2O, 5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, heated to 50 °C for 8 h, and concentrated. To the residue was added saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL) followed by extraction with EtOAc/THF. The organic layers were combined, washed with H_2O, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The residue was purified by a flash

chromatography (CH_2Cl_2-THF = 10:1) to give 202 mg (36%) of 4-chloro-5-iodo-1-oxy-nicotinonitrile as a pale-yellow solid.

Example 31: Preparation of 4-fluoro-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl] nicotinonitrile

[0189] 4-Chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile (2.0 g, 7.3 mmol) was dissolved in DMF (70 mL) and treated with CsF (2.2 g, 14.6 mmol). After the resulting solution was heated at 80 °C for 2 h, additional CsF (1 g, 7 mmol) was added and the heating was continued overnight. The crude product was purified by chromatography (EtOAc/Hex) to give 300 mg of 4-fluoro-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile.

Example 32: Preparation of 5-amino-6-methylindole

[0190] 3-Methyl-4-nitroaniline was treated with iodine and silver sulfate to give 2-iodo-5-methyl-4-nitroaniline. Treatment of the nitroaniline with 2-(trimethylsilyl)acetylene under the typical Sonogashira conditions gave 5-methyl-4-nitro-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]aniline, which was treated with a base in an aqueous methanolic solution to give 2-ethynyl-5-methyl-4-nitroaniline. A subsequent base-induced cyclization at an elevated temperature gave 5-nitro-6-methylindole, which was treated under a high pressure hydrogenation condition to provide 5-amino-6-methylindole.

Example 33: Preparation of 5-amino-4-fluoroindole

[0191] Treatment of 1-(4-fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone, prepared from 4-fluoroindole (See e.g., EP 0645385A1), with concentrated H_2SO_4 and fuming HNO_3 in glacial acetic acid gave 1-(4-fluoro-5-nitro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone. Deprotection of the acetyl group with Na_2S in aqueous ethanol provided 4-fluoro-5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-indole, which was treated with 2,3-dicyano-5,6-dichloro-parabenzoquinone (DDQ) to provide 4-fluoro-5-nitroindole. A subsequent hydrogenation over Pd/C gave 5-amino-4-fluoroindole.

Example 34: Preparation of 5-amino-4-methoxyindole

[0192] Treatment of 1-(4-fluoro-5-nitro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone with Claisen's alkali in CH_3OH gave 4-methoxy-5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-indole, which was treated with DDQ followed by a hydrogenation over Pd/C to produce 5-amino-4-methoxyindole.

Example 35: Preparation of 5-amino-2,4-dimethylindole

[0193] Addition of MeMgBr to 2-methyl-5-nitroindole followed by hydrogenation over Pd/C provided 5-amino-2,4-dimethylindole.

Example 36: Preparation of 5-amino-4-ethylindole

[0194] Addition of EtMgBr to 5-nitroindole followed by hydrogenation over Pd/C provided 5-amino-4-ethylindole.

Example 37: Preparation of 5-amino-7-chloro-4-methylindole

[0195] 5-Chloro-2-methyl-4-nitroaniline was treated with acetic anhydride in the presence of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) in CH_2Cl_2 to provide N-(5-chloro-2-methyl-4-nitrophenyl)acetamide, which was reacted with vinyl magnesium bromide at –40 °C to room temperature to give N-(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)acetamide. Deprotection of the acetyl group by heating in an aqueous HCl solution at the reflux temperature provided 5-amino-7-chloro-4-methylindole.

Example 38: Preparation of diisopropyl 2-chloro-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)phenylboronate

[0196] 4-Bromo-3-chlorophenol was reacted with 1-methyl-4-(2-hydroxyethyl)piperazine under the Mitsunobu conditions to provide 1-[2-(4-bromo-3-chlorophenoxy)ethyl]-4-methyl-piperazine.

[0197] 1-[2-(4-Bromo-3-chlorophenoxy)ethyl]-4-methyl-piperazine was reacted with n-BuLi at 0 °C in the presence of triisopropyl borate to give diisopropyl 2-chloro-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)phenylboronate upon warming to room temperature.

Example 39: Preparation of tributyl (5-(2-chloroethoxy)benzofuran-2-yl) stannane

[0198] 5-Methoxybenzofuran was treated with 2,4,5-collidine and LiI at 170 °C to provide benzofuran-5-ol, which was reacted with 2-chloroethyl-p-toluenesulfonate and Cs_2CO_3 to give 5-(2-chloroethoxy)-1-benzofuran.

[0199] Treatment of 5-(2-chloroethoxy)-1-benzofuran with n-BuLi for 16 h followed by the addition of tributyltin chloride at -50 °C gave tributyl (5-(2-chloroethoxy)benzofuran-2-yl) stannane upon warming to room temperature.

Example 40: Preparation of diisopropyl 4-(3-chloropropoxy)phenylboronate

[0200] 4-Bromophenol was reacted with 2-chloropropyl-p-toluenesulfonate and Cs_2CO_3 to give 1-bromo-4-(3-chloropropoxy)benzene.

[0201] Treatment of 1-bromo-4-(3-chloropropoxy)benzene with n-BuLi at 0 °C in the presence of triisopropyl borate gave diisopropyl 4-(3-chloropropoxy)phenylboronate upon warming to room temperature.

Example 41: Preparation of diisopropyl 4-(2-chloroethoxy)-3-methoxyphenylboronate

[0202] 4-Bromo-2-methoxyphenol was reacted with 2-chloroethyl-p-toluenesulfonate and Cs_2CO_3 at 50 °C for 4 h to give 1-bromo-4-(2-chloroethoxy)-3-methoxybenzene.

[0203] Treatment of 1-bromo-4-(2-chloroethoxy)-3-methoxybenzene with n-BuLi at 0 °C in the presence of triisopropyl borate gave diisopropyl 4-(2-chloroethoxy)-3-methoxyphenylboronate upon warming to room temperature.

Example 42: Preparation of 4-((4-(tributylstannyl)pyridin-2-yl)methyl)morpholine

[0204] 4-Chloro-2-picolene (10.00 g, 78.74 mmol) in 2-butanone (100 ml) was treated with sodium iodide (50.00 g, 335.82 mmol) and hydriodic acid (12 ml, 57%) and the resulting mixture was heated at the reflux temperature for 18 h. The reaction

was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated to give a dark brown syrup, which was purified by column chromatography (25% ethyl acetate in hexanes) to give 4-iodo-2-picolene as an orange syrup which later crystallized to a red solid (12.3 g, 71% yield).

[0205] 4-Iodo-2-picolene (10.00 g, 45.66 mmol) in dry carbon tetrachloride (200 ml) was treated with NBS (9.75 g, 54.78 mmol) and benzoyl peroxide (550 mg, 2.27 mmol) under nitrogen and the resulting mixture was heated at reflux for 24 h. After cooled to room temperature, the reaction mixture was filtered and the solid was washed with dichloromethane, which was combined with the filtrate. The combined organic solution was concentrated to give the crude product, which was purified by column chromatography (20% ethyl acetate in hexanes) to give 2-(bromomethyl)-4-iodopyridine as a yellow solid (4.00 g).

[0206] 2-(Bromomethyl)-4-iodopyridine (500 mg, 1.68 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (15 ml) was treated with morpholine (1.00 g, 11.48 mmol) and sodium iodide (13 mg, 0.09 mmol) and the resulting solution was heated at 90 °C for 5 h. After cooled to room temperature, the reaction mixture was partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated to give 4-[(4-iodo-2-pyridinyl)methyl]morpholine as a brown solid (315 mg, 62% yield).

[0207] Treatment of 4-[(4-iodo-2-pyridinyl)methyl]morpholine with n-BuLi at 0°C and tributyltin chloride provided 4-((4-(tributylstannyl)pyridin-2-yl)methyl)morpholine.

Example 43: Preparation of 2-(3,4-bis(2-methoxyethoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

Step 1: Preparation of 1,2-bis(2-methoxyethoxy)benzene

[0208] Ortho-catechol (4.75 g, 43 mmol), 2-bromo-1-methoxyethane (15 g, 108 mmol), and potassium carbonate (18 g, 129 mmol) were stirred in 200 mL DMF at

80 °C overnight. The suspension was partitioned between water and EtOAc. The organic layer was washed with water 4 times, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 9.9 g of 1,2-bis(2-methoxyethoxy)benzene.

Step 2: Preparation of 4-bromo-1,2-bis(2-methoxyethoxy)benzene

[0209] 1,2-Bis(2-methoxyethoxy)benzene (8.1 g, 31.9 mmol) and N-bromosuccinimide (6.2 g, 35 mmol) were stirred in 50 mL DMF at room temperature overnight. The reaction was diluted with 200 mL EtOAc and washed with 1N NaOH and water. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated to give 9.7 g (92%) of 4-bromo-1,2-bis(2-methoxyethoxy)benzene.

Step 3: 2-(3,4-bis(2-methoxyethoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

[0210] 4-Bromo-1,2-bis(2-methoxyethoxy)benzene (4 g, 12 mmol), bis(pinacolato)diboron (3.5 g, 13.8 mmol), KOAc (3.5 g, 36 mmol), and $Pd(dppf)_2Cl_2$ (490 mg, 0.6 mmol) were mixed in 50 mL DMSO and the resulting suspension was heated at 80 °C overnight. The reaction was diluted with EtOAc and washed 4 times with water. The organic layer was concentrated to provide the crude product, which was purified by silica gel chromatography (EtOAc/Hex) to give 4.8 g of 2-(3,4-bis(2-methoxyethoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane.

Example 44: Preparation of 2-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

[0211] To a solution of 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaboralan-2-yl)phenol (1 g, 4.5 mmol), 2-methoxyethanol (450 mg , 5.9 mmol), and triphenylphosphine (1.6 g, 5.9 mmol) in THF (35 mL) was added dropwise diethyl azodicarboxylate (2.7 ml, 5.9 mmol, 40% in toluene) at 0-5 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h and partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate /hexane, 5% to 20%) to provide 989 mg (79%) of 2-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane as a white solid.

[0212] Following procedures analogous to those described above, the following boronic esters were prepared: 2-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane, 2-[4-(4-chlorobutoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane, and 2-[3-(4-chlorobutoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane.

Example 45: Preparation of 1-benzofuran-5-carbaldehyde

[0213] To a solution of 1-benzofuran-5-carbonitrile (5.0 g, 34.9 mmol) in CH_2Cl_2 under nitrogen at -15 to -20 °C was added DIBAL-H (41.9 mL, 41.9 mmol, 1M/heptane), maintaining the reaction temperature below -15 °C, and the reaction mixture was stirred at -15 to -20 °C for additional 10 min. The reaction mixture was then quenched via dropwise addition of aqueous 2N HCl, maintaining the temperature below room temperature. The organic layer was separated, washed with water, dried over sodium sulfate, and concentrated to give 4.0 g (78%) of 1-benzofuran-5-carbaldehyde as a yellow oil.

Example 46: Preparation of 2-(tributylstannyl)-1-benzofuran-5-carbaldehyde

[0214] To a solution of N-methylpiperazine (0.75 g, 7.5 mmol) in hexane (15 mL) at 0 °C under nitrogen was added dropwise a solution of n-BuLi (3 mL, 7.43 mmol, 2.5M/hexanes), and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 40 min. 1-Benzofuran-5-carbaldehyde (1.0 g, 6.8 mmol) was added dropwise to the reaction mixture at 0 °C and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 15 min. After addition of tetramethylethylenediamine (TMEDA) (1.7 g, 14.96 mmol), a solution of n-BuLi (6.0 mL, 14.86 mmol, 2.5M/hexanes) was added dropwise to the reaction mixture at 0°C and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for a total of 18 h. After the reaction mixture was cooled to 0 °C and THF (30 mL) was added, the reaction mixture was cooled to –50 °C, tributyltin chloride (4.87 g, 14.96 mmol) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at –50 °C for 15 min. and at room temperature for 5-6 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ and extracted into diethyl ether. The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated and the crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/hexane, 2

%) to give 1.0 g (34%) of 2-(tributylstannyl)-1-benzofuran-5-carbaldehyde as a yellow oil.

Example 47: Preparation of dimethyl 5-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-2-ylboronate

[0215] 1-Benzofuran-5-carbaldehyde was treated with piperidine and sodium triacetoxyborohydride under the standard reductive amination protocol to provide 1-(5-benzofuranylmethyl)piperidine.

[0216] Treatment of 1-(5-benzofuranylmethyl)piperidine with butyl lithium and trimethylborate at low temperature provided dimethyl 5-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-2-ylboronate.

Example 48: Preparation of 5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 465

[0217] A mixture of 5-iodo-4[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (2.5 g, 6.7 mmol), 2-(tributylstannyl)-1-benzofuran-5-carbaldehyde (4.35 g, 10 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.38 g, 0.34 mmol) in DMF (25 mL) was heated at 120 °C for 1 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and water, resulting in a suspension. The insoluble material was removed by filtration and the residue was washed thoroughly with ethyl acetate. The organic layer (from filtrate) was washed with water twice and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated and the residue was purified by column chromatography (ethyl acetate/hexane, 1:1) to give 2.0 g (76%) of 5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile as a yellow solid. HPLC retention time: 10.7 min. [(h)]; MS: 393.2 (M + H); melting point: 235-237 °C; and HRMS: 393.13484.

[0218] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **465**, compounds in Table 15 were prepared.

Table 15

Compound	Compound Name	HPLC retention time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
484	5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	10.5 [g]	379.2
495	5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	393.2

Example 49: Preparation of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile 462

[0219] To a solution of 5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (800 mg, 2.04 mmol) in a mixture of CH_2Cl_2 (40 mL) and NMP (5 mL) at room temperature under nitrogen was added N-methylpiperazine (613 mg, 6.12 mmol) followed by glacial acetic acid (674 mg, 11.22 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Sodium triacetoxyborohydride (2.38 g, 11.22 mmol) was added to the reaction mixture and the reaction was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and aqueous 1N HCl. The aqueous layer was washed with CH_2Cl_2 and treated with aqueous 1N NaOH whereupon solids precipitated. The solids were collected and dissolved in CH_2Cl_2. The solution was washed with water thrice and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated and the residue was purified by column chromatography ($MeOH/CH_2Cl_2$, 6% to 7.5%) to give 560 mg (58%) of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile as a yellow solid. HPLC retention time: 5.9 min.[g]; melting range: 162-165 °C (decom.); and HRMS: 477.24093.

Example 50: Preparation of 5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 392 and 5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 481

[0220] An alternative procedure for preparing 5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **392** is described below (compare Example 27).

[0221] To a suspension of 5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (200 mg, 0.51 mmol) in a mixture of CH_2Cl_2 (10 mL) and NMP (1 mL) at room temperature under nitrogen was added 4-(hydroxymethyl)piperidine (176 mg, 1.53 mmol) followed by glacial acetic acid (153 mg, 2.55 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 0.5 h. Sodium triacetoxyborohydride (540 mg, 2.55 mmol) was added in portions at 0 °C and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and saturated aqueous sodium bicarbonate, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography ($MeOH/CH_2Cl_2$, 3% to 20%) to give 128 mg (51%) of 5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **392** as a yellow solid and 23.8 mg of 5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **481** as a yellow solid. Compound **392**: HPLC retention time: 6.4 min.[(g)]; melting range: 196-199 °C; and HRMS: 395.15023. Compound **481**: HPLC retention time: 8.9 min.[(g)]; MS: 395.3 (M + H); melting range: 232-234 °C; and HRMS: 395.15023.

[0222] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **392** and 5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **481**, the compounds in Table 16 were prepared.

Table 16

Compd.	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC retention time (min.)	Observed ion m/e [M+H]	Observed HRMS [M+H}
390	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile	125 (decom.)	5.3 (g)	491.4	491.25451
485	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile	192-194	5.8 (g)	463.4	463.22532
497	4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile	202.4 - 205.2	6.0 (g)	477.4	477.2395
499	5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	9.0 (g)	395.3	395.14956
500	5-{5-[(diethylamino)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(6-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	6.9 (g)	450.3	450.2296
518	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-thienyl}nicotinonitrile	185-187	N/A	443.4	443.20262
536	*tert*-butyl 4-[(2-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate	183-185	N/A	563.4	563.2768
538	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[4-	239-241	N/A	541.3	541.2011

	(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile				
539	4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{1-methyl-2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1*H*-imidazol-5-yl}nicotinonitrile	165-168	3.4 [g]	441.3	441.2510
552	5-{2-methoxy-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	4.8 [g]	467.4	N/A
553	5-{5-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	129-132	7.8 [j]	N/A	N/A
554	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methyl-4-oxidopiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile	120 (decom.)	6.7 [g]	493.5	N/A

Example 51: Preparation of the trifluoroacetic salt of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile 540

[0223] A mixture of tert-butyl 4-[(2-{5-cyano-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate (63 mg, 0.11 mmol) in 10% trifluoroacetic acid/CH_2Cl_2 was stirred at room temperature for 4 h, concentrated in vacuo, and the residue was purified by preparative HPLC (column: Prodigy ODS3, 4.6 x 150 mm, from Phenomenex (Torrance, CA); mobile phase A: 0.02% trifluoroacetic acid (TFA) in water; mobile phase B: 0.02% TFA in CH_3CN, 10-95% B in 25 minutes (min.); flow rate: 1.0 mL/min; column temperature: 40°C; detection wavelength: 254 and 215 nm.) to provide 46 mg (50%) of the trifluoroacetic salt of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile **540** as an orange solid. HPLC retention time: 5.8 min. [g]; MS: 463.3 (M + H); melting point: 113-115 °C; and HRMS: 463.2234.

Example 52: Preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-7-yl)amino]nicotinonitrile 530

[0224] A solution of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-chloronicotinonitrile (120 mg, 0.44 mmol) and 4-methyl-7-aminoindole (77.8 mg, 0.52 mmol) in ethanol (2.5 mL) was heated at the reflux temperature for 24 h and cooled to room temperature. The reaction mixture was treated with aqueous NH_4OH and concentrated in vacuo, and the residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/CH_2Cl_2 5% to 25%) to provide a 48 mg (29%) of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-7-yl)amino]nicotinonitrile **530** as an off white solid. HPLC retention time: 9.0 min. [(g)]; MS: 385.3 (M + H); and HRMS: 385.1659.

[0225] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-7-yl)amino]nicotinonitrile **530**, 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-7-ylamino)nicotinonitrile **544** was prepared. HPLC retention time: 8.6 min. [(g)]; HRMS: 371.1498; melting range: 205-207 °C.

Example 53: Preparation of 5-(2-formyl-1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 537

[0226] A mixture of 5-iodo-4[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (250 mg, 0.67 mmol), 1-methyl-5-(tributylstannyl)-1H-imidazole-2-carbaldehyde (see e.g., U.S. Patent No. 6,521,618) (401 mg, 1.0 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (24 mg, 0.034 mmol), and triethylamine (74.9 mg, 0.74 mmol) in dioxane (6 mL) was heated at the reflux temperature for 22 h, cooled to room temperature, and concentrated in vacuo. The residue was suspended in CH_2Cl_2 and filtered and the solid was washed with CH_2Cl_2. The combined filtrate and washings were concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography (ethyl acetate /CH_2Cl_2, 20% to 90%; MeOH/ ethyl acetate, 5%) to provide 103 mg (43%) of 5-(2-formyl-1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **537** as a dark yellow solid. MS: 355.2 (M + H); melting range: 200-202 °C; and HRMS: 357.1458.

[0227] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-(2-formyl-1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **537**, compounds in Table 17 were prepared.

Table 17

Compound	Compound Name	Melting range (°C)	HPLC retention time (min.)	Observed ion m/e [M + H]	Observed HRMS [M + H]
542	5-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	239-241	4.2 [(g)]	329.2	329.1510;
564	5-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	4.4 [(g)]	329.3	N/A
565	4'-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile	N/A	8.1 [(g)]	326.3	N/A

Example 54: Preparation of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(1,3-thiazol-2-yl)nicotinonitrile 541

[0228] A mixture of 5-iodo-4[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (120 mg, 0.32 mmol), 2-(tributylstannyl)-1,3-thiazole (340 mg, 0.91 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (28 mg, 0.04 mmol), and triethylamine (36 mg, 0.35 mmol) in dioxane (4 mL) was heated at reflux for 24 h. 4-[(4-Methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(1,3-thiazol-2-yl)nicotinonitrile was obtained following the work-up and purification procedures as described for the preparation of 5-(2-formyl-1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **541**. HPLC retention time: 10.1 min. [(g)]; MS: 332.2 (M + H); melting range: 245-247 °C; and HRMS: 332.0964.

[0229] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-(2-formyl-1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **541**, 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(1,3-thiazol-4-yl)nicotinonitrile **543** was prepared. HPLC retention time: 7.7 min.[(g)]; MS: 332.2 (M + H); melting range: 245-247 °C; and HRMS: 332.0966.

Example 55: Preparation of 5-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 482

[0230] A mixture of 5-iodo-4[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (100 mg, 0.27 mmol), 2-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (98 mg, 0.35 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (16 mg, 0.014 mmol) in DME (6 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (4 mL) was heated at 95 °C for 3 h, cooled to room temperature, and treated with water. The precipitate was filtered, washed with water, dried in vacuo, and purified by flash column chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2, 2% to 4%) to provide 75 mg (70%) of 5-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile as a tan solid. HPLC retention time: 8.2 min.[(g)]; MS: 399.3 (M + H); melting range: 208-210 °C; and HRMS: 399.18056.

Example 56: Preparation of 5-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 483

[0231] A mixture of 5-iodo-4[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (100 mg, 0.27 mmol), 2-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (98 mg, 0.35 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (16 mg, 0.014 mmol) in DME (6 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (4 mL) was heated at 95 °C for 2 h, cooled to room temperature and partitioned between dichloromethane and water. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated in vacuo, and the residue was purified by flash column chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2, 1% to 5%) to provide 71 mg (66%) of 5-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile as a tan solid. HPLC retention time: 8.3 min.[(g)]; MS: 399.3 (M + H); melting range: 158-160 °C; and HRMS: 399.18291.

[0232] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **483**, 5-[4-(4-chlorobutoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **490** and 5-[3-(4-chlorobutoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile **501** were prepared. Compound **490**: HPLC retention time: 11.1 min.[(g)]; MS: 431.3 (M+H); melting point: 157-159 °C; and HRMS: 431.16279; and compound **501**: HPLC retention time: 11.2 min.[(g)]; MS: 431.3 (M+H); melting point: 151-153 °C; and HRMS: 431.16345.

Example 57: Preparation of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-furyl}nicotinonitrile 503

[0233] To a solution of 1-[4-bromo-2-furyl) methyl]-4-methylpiperazine (see e.g., *J. Med. Chem.*, 49, 7868, (2006)) (145 mg, 0.56 mmol), and triisopropylborate (132 mg, 0.16 mL, 0.7 mmol) in THF was added dropwise n-BuLi (0.3 ml, 0.76 mmol, 2.5M/hexane) at –78 °C and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 3 h and warmed to room temperature in 1 h. A few drops of water were added and the mixture was concentrated in vacuo. To the residue was added 5-iodo-4[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (100 mg, 0.27 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)-CH_2Cl_2 ($(dppf)_2PdCl_2$, 12 mg, 0.014 mmol), DME (6 mL) and saturated aqueous Na_2CO_3 (4 mL) and the resulting mixture was heated at 85 °C for 1.5 h and cooled to room temperature. The mixture was partitioned between dichloromethane and water, and the organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2, 5% to 20%) to provide 68 mg (57%) of 4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-furyl}nicotinonitrile as a light tan solid. HPLC retention time: 4.8 min.[(g)]; Melting point: 129 °C (decom.); and HRMS: 427.22597.

Example 58: Preparation of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile 532

[0234] To a stirred solution of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-iodonicotinonitrile (405 mg, 1 mmol) in DMF (7 mL) was added 2-(tributylstannyl)-

1-benzofuran-5-carbaldehyde (609 mg, 1.4 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (110 mg, 0.1 mmol) under nitrogen atmosphere, the reaction mixture was heated at 110 °C for 1.5 h and cooled to room temperature and ethyl acetate was added to the resulting mixture. The organic phase was washed with water, saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated and the residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane) to give 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile as a yellow solid (351 mg, 82%). HPLC retention time: 12.4 min.[(g)]; and MS: 427.3 (M + H).

Example 59: Preparation of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile 529

[0235] To a stirred solution of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile (106 mg, 0.25 mmol) in THF (3 mL) and EtOH (1 mL) was added 1-methylpiperazine (75 mg, 0.75 mmol) and acetic acid (75 mg, 1.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Sodium triacetoxyborohydride (159 mg, 0.75 mmol) was added to the reaction mixture and the solution was stirred at room temperature overnight, and concentrated. Aqueous 1N HCl was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate, basified to pH of 10 by adding sodium carbonate, and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile as a yellow solid (68 mg, 53%). HPLC retention time: 7.0 min.[(g)]; and MS: 511.5 (M + H).

Example 60: Preparation of *tert*-butyl 4-[(2-{4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-cyanopyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate 548

[0236] To a stirred solution of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile (200 mg, 0.47 mmol) in THF (5 mL) and EtOH (2 mL) was added *tert*-butyl 1-piperazinecarboxylate (262 mg, 1.41

mmol) and acetic acid (54 mg, 0.9 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Sodium triacetoxyborohydride (398 mg, 1.88 mmol) was added to the reaction mixture and the resulting solution was stirred at room temperature overnight. After the reaction was concentrated, ethyl acetate was added; and the organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane) to give tert-butyl 4-[(2-{4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-cyanopyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate as a yellow solid (203 mg, 73%). HPLC retention time: 9.5 min.[(g)]; MS: 597.4 (M + H); and HRMS: 597.2378.

Example 61: Preparation of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile 547

[0237] A solution of *tert*-butyl 4-[(2-{4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-cyanopyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate (176 mg, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) and trifluoroacetic acid (2 mL) was stirred at room temperature for 4 h and concentrated to provide 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile as a yellow solid in quantitative yield (182 mg). HPLC retention time: 6.5 min.[(g)]; MS: 497.3 (M + H); and HRMS: 497.1851.

Example 62: Preparation of 5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 531

[0238] To a stirred solution of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-iodonicotinonitrile (122 mg, 0.3 mmol) in DMF (4 mL) was added 2-benzofuranboronic acid (162 mg, 0.4 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (34 mg, 0.03 mmol) under nitrogen atmosphere and the reaction mixture was heated at 60 °C overnight. After the solution was cooled to room temperature, ethyl acetate was added, and the organic phase was washed with water and saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column

chromatography (ethyl acetate/hexane) to give 5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (18 mg, 15%). HPLC retention time: 13.4 min.[g]; MS: 399.3 (M + H); and HRMS: 399.1009.

Example 63: Preparation of 5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile 533

[0239] To a stirred solution of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-iodonicotinonitrile (534 mg, 1.3 mmol) in DME (30 mL) was added diisopropyl 4-(2-chloroethoxy)phenylboronate (754 mg, 2.6 mmol), sodium carbonate solution (2.7 mL of 2M solution, 5.4 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (150 mg, 0.15mmol) under nitrogen atmosphere and the reaction mixture was heated at 80 °C for 6 h and cooled to room temperature. Ethyl acetate was added and the organic phase was washed with saturated sodium bicarbonate solution and saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane) to give 5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino] nicotinonitrile as a yellow solid (482 mg, 84%). HPLC retention time: 10.7 min.[g] and MS: 437.2 (M + H).

Example 64: Preparation of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile 535

[0240] A solution of 5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (144 mg, 0.3 mmol) and 1-methylpiperazine (330 mg, 3.3 mmol) in DME (3 mL) was stirred at 110 °C for 48 h. After the solution was concentrated, 1 N HCl was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate, adjusted to pH of 10 by adding sodium carbonate, and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile as a yellow solid (140 mg, 84% yield). HPLC retention time: 5.1 min.[g]; MS: 501.3 (M + H); and HRMS: 501.2159.

Example 65: Preparation of 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile 534

[0241] A solution of 5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile (144 mg, 0.3 mmol) and dimethyl amine (1.7 mL of a 2.0 M solution in THF, 3.4 mmol) in DME (3 mL) in a sealed tube was stirred at 110 °C for 48 h and cooled to room temperature. After the resulting solution was concentrated, 1 N aqueous HCl was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the aqueous solution was adjusted to pH of 10 by adding sodium carbonate and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 4-[(7-chloro-4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl} nicotinonitrile as a yellow solid (109 mg, 74%). HPLC retention time: 5.1 min. [g]; MS: 446.3 (M + H); and HRMS: 446.1743.

Example 66: Preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}nicotinonitrile 439

[0242] A mixture of 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile (74 mg, 0.27 mmol), 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanamine (58 mg, 0.40 mmol) and triethylamine (40 mg, 0.40 mmol) in 3 mL DMF was heated at 60 °C overnight, cooled to room temperature, and concentrated to dryness. The residue was dissolved in 3 mL DMSO, filtered, and purified by a preparative HPLC to give 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}nicotinonitrile as a TFA salt (67 mg). HPLC retention time: 1.24 min. [k]; MS: 382.2 (M + H).

[0243] Following procedures analogous to those described for the preparation of 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}nicotinonitrile **439**, the compounds in Table 18 were prepared.

Table 18

Compound	Compound Name	HPLC retention time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
440	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}nicotinonitrile	1.24 [k]	396.2
446	4-[(*cis*-4-aminocyclohexyl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile	1.27 [k]	353.2
447	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl]amino}nicotinonitrile	1.3 [k]	381.2
448	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}nicotinonitrile	1.25 [k]	367.2
524	4-[(*trans*-4-aminocyclohexyl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile	5.4 [h]	353.2;

Example 67: Preparation of 4-({[trans-4-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile 441

[0244] A solution of 4-chloro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile (0.27 mmol, 74 mg), trans-tert-butyl (4-(aminomethyl)cyclohexyl)methylcarbamate (0.40 mmol, 97 mg), and triethylamine (0.40 mmol, 40 mg) in 3 mL DMF was heated at 60 °C overnight, cooled to room temperature, and concentrated to dryness. A mixture of dichloromethane (2 mL) and trifluoroacetic acid (2 mL) were added to the residue, and, after standing for 1h at r.t., the solution was concentrated to dryness, redissolved in 3 mL DMSO, filtered, and purified by a preparative HPLC to give 4-({[trans-4-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile as a TFA salt (92 mg). HPLC retention time: 1.33 min. [k] and MS: 381.2 (M + H).

[0245] Following procedures analogous to those described for the preparation of 4-({[trans-4-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile **441**, compounds in Table 19 were prepared.

Table 19

Compound	Compound Name	HPLC retention time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]
442	4-{[(*trans*-4-aminocyclohexyl)methyl]amino}-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile	1.27 [k]	367.2
443	4-({[*cis*-3-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile	1.37 [k]	381.2
444	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-piperidin-4-ylethyl)amino]nicotinonitrile	1.28 [k]	367.2
445	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(piperidin-4-ylmethyl)amino]nicotinonitrile	1.22 [k]	353.2

Example 68: Preparation of 4-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile 522

[0246] A mixture of 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-amine (see e.g., *Tetrahedron Lett.*, 45(11), 2317-2319 (2004)) (0.30 mmol, 51 mg) and 4-fluoro-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl] nicotinonitrile (0.23 mmol, 60 mg) in 2 mL DMSO was heated to 100 °C overnight. The product was purified by a preparative HPLC followed by silica gel chromatography (CH_2Cl_2/MeOH) to give 4-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile (23 mg). HPLC retention time: 7.9 min. [g] and MS: 406.2 (M + H) and HRMS: 406.10747.

[0247] Following procedures analogous to those described for the preparation of 4-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile **522**, 4-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-

yl)amino]-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile **492** was prepared. HPLC retention time: 8.5 min.[g] and HRMS: 450.13144.

[0248] Additional compounds in Table 20 were prepared in accordance with the procedures outlined in the schemes above and/or by standard synthetic methods and procedures known to those skilled in the art.

Table 20

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
230	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	4.1 [c]	469.2	N/A
231	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl} nicotinonitrile	4.0 [c]	482.3	N/A
232	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-piperazin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	3.8 [c]	468.2	N/A
233	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-thiomorpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	4.4 [c]	485.2	N/A
234	5-{3-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile	4.0 [c]	496.3	N/A
235	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	4.5 [c]	467.2	N/A
236	5-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-methoxy phenyl}-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	4.0 [c]	427.2	N/A
237	5-(3-{2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-4-methoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile	3.8 [c]	487.2	N/A
238	5-{3-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile	4.1 [c]	483.2	N/A

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
239	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	4.0 (c)	490.2	N/A
240	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	3.9 (c)	490.2	N/A
241	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	4.5 (c)	490.2	N/A
242	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile	5.2 (c)	503.2	N/A
243	5-{3-[2-(cyclopentylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile	4.7 (c)	467.3	N/A
244	5-{3-[2-(cyclohexylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile	5.0 (c)	481.3	N/A
245	5-(3-{2-[(2-furylmethyl)amino]ethoxy}-4-methoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile	4.6 (c)	479.2	N/A
246	5-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.5 (c)	449.1	N/A
247	5-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl -1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	2.6 (c)	462.2	N/A
248	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	2.5 (c)	467.2	N/A
249	5-(3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-4-methoxyphenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	1.9 (c)	443.2	N/A
250	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile	2.8 (c)	517.2	N/A

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
251	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	2.3 (c)	50.42	N/A
252	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-3-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	2.3 (c)	504.2	N/A
253	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-4-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	2.2 (c)	504.2	N/A
254	5-[3-(dimethylamino)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-yl amino)nicotinonitrile	1.8 (c)	354.2	N/A
255	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(methylsulfonyl) phenyl]nicotinonitrile	1.7 (c)	389.7	N/A
256	N-{3-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]phenyl}methanesulfonamide	1.7 (c)	404.1	N/A
257	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-phenylnicotinonitrile	2.4 (c)	310.1	N/A
258	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(3-thienyl) nicotinonitrile	2.3 (c)	316.1	N/A
259	4-(1H-indol-5-ylamino)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile	1.8 (c)	311.1	N/A
260	5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile	2.4 (c)	354.1	N/A
261	4-(1H-indol-5-ylamino)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile	1.8 (c)	311.1	N/A
262	5-(3-furyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.2 (c)	300.1	N/A
263	5-(1H-indol-5-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile	2.3 (c)	349.1	N/A
264	5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.4 (c)	368.1	N/A

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
265	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-pyrimidin-5-yl nicotinonitrile	1.4 (c)	312.1	N/A
266	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)nicotinonitrile	1.8 (c)	342.1	N/A
267	4-(1H-indol-5-ylamino)-5-(2-thienyl) nicotinonitrile	2.3 (c)	316.1	N/A
268	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-(1H-indol-5-ylamino) nicotinonitrile	2.7 (c)	350.1	N/A
269	5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-(1H-indol-5-yl amino)nicotinonitrile	2.3 (c)	329.2	N/A
270	5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-yl amino)nicotinonitrile	1.6 (c)	341.1	N/A
271	5-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	1.4 (c)	368.2	N/A
272	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-{5-[(prop-2-yn-1-yl amino)methyl]-1-benzothien-2-yl}nicotinonitrile	2.2 (c)	434.2	N/A
273	5-{5-[(butylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	2.3 (c)	452.3	N/A
274	5-(5-{[(2-hydroxyethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	2.1 (c)	440.2	N/A
275	5-(5-{[(3-hydroxypropyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	2.1 (c)	454.3	N/A
276	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(3-methoxy propyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl) nicotinonitrile	2.2 (c)	468.3	N/A
277	5-(5-{[(4-hydroxybutyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	2.2 (c)	468.3	N/A

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
278	5-{5-[(cyclopropylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	2.2 [c]	436.2	N/A
279	5-(5-{[(cyclopropylmethyl)amino] methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	2.3 [c]	450.3	N/A
280	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl] nicotinonitrile	2.2 [c]	450.3	N/A
281	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl] nicotinonitrile	2.2 [c]	466.3	N/A
282	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(2-morpholin-4-yl ethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl) nicotinonitrile	2.1 [c]	509.3	N/A
283	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(piperidin-1-yl methyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile	2.3 [c]	464.3	N/A
284	5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	2.2 [c]	494.3	N/A
285	5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzothien-2-yl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	3.0 [c]	397.2	N/A
286	5-{5-[(benzylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	2.4 [c]	486.3	N/A
287	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(2-phenylethyl) amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile	2.5 [c]	500.3	N/A
288	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(pyridin-2-yl methyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl) nicotinonitrile	2.3 [c]	487.3	N/A
289	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(pyridin-3-yl methyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl) nicotinonitrile	2.2 [c]	487.3	N/A
290	4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(pyridin-4-yl methyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl) nicotinonitrile	2.2 [c]	487.3	N/A

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
291	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-(pyridin-3-yl amino)nicotinonitrile	2.1 [(d)]	316.1	N/A
292	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-(1H-indazol-5-ylamino)nicotinonitrile	2.4 [(d)]	355.4	N/A
293	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-(1H-indazol-6-ylamino)nicotinonitrile	2.7 [(d)]	355.4	N/A
294	5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-[(5-hydroxy-1H-pyrazol-3-yl)amino]nicotinonitrile	2.4 [(d)]	320.8	N/A
295	4-(1H-indazol-5-ylamino)-5-(3-methoxyphenyl) nicotinonitrile	2.7 [(d)]	342.4	N/A
296	4-(1H-indazol-6-ylamino)-5-(3-methoxyphenyl) nicotinonitrile	2.8 [(d)]	341.7	N/A
297	4-[(5-hydroxy-1H-pyrazol-3-yl)amino]-5-(3-methoxyphenyl)nicotinonitrile	2.5 [(d)]	413.7	N/A
298	5-(3-bromophenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl) amino]nicotinonitrile	N/A	403.2	N/A
299	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	5.1 [(a)]	470.3	172-174
300	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl} nicotinonitrile	N/A	483.2	99-102 (decom.)
301	5-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-methoxy phenyl}-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	N/A	428.2	179-181 (decom.)
302	5-{3-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	N/A	484.2	107-110 (decom.)
303	5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	N/A	419.2	171-173
304	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[3-(2-thienyl) phenyl]nicotinonitrile	3.6 [(c)]	407.2	N/A

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
305	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-ethyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	399.2	190-192
306	5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	9.4 [(a)]	435.2	N/A
307	5-(3-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-thienyl} phenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino] nicotinonitrile	6.9 [(a)]	464.2	N/A
308	3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*-(4-hydroxybutyl)biphenyl-4-carboxamide	7.9 [(a)]	502.2	N/A
309	3'-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino] pyridin-3-yl}-N-(4-hydroxybutyl)biphenyl-4-carboxamide	8.0 [(a)]	516.3	N/A
310	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[3-(trifluoromethyl) phenyl]nicotinonitrile	10.8 [(a)]	379.1	N/A
311	5-(3-cyanophenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	8.5 [(a)]	336.1	N/A
312	3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino) pyridin-3-yl]-*N*,*N*-dimethylbenzamide	6.9 [(a)]	382.2	N/A
313	3-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	9.0 [(a)]	418.2	N/A
314	3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino) pyridin-3-yl] benzamide	5.8 [(a)]	354.2	N/A
315	5-(3-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-thienyl} phenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	6.1 [(a)]	450.3	N/A
316	2-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	6.6 [(a)]	418.2	N/A
317	N-{4-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]phenyl}methanesulfonamide	5.9 [(a)]	404.2	N/A

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
318	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	11.5 [(a)]	351.2	N/A
319	5-dibenzo[b,d]furan-4-yl-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	10.7 [(a)]	401.3	N/A
320	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-{1-[(4-methylphenyl) sulfonyl]-1H-indol-3-yl}nicotinonitrile	12.3 [(a)]	504.3	N/A
322	5-(1-benzothien-2-yl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	N/A	367.1	> 245
323	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxyphenyl) nicotinonitrile	N/A	341.2	204-206 (decom.)
324	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-(2-methoxyphenyl) nicotinonitrile	N/A	341.2	>245
325	5-(1H-indol-2-yl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	N/A	350.2	242-244 (decom.)
326	4-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	8.4 [(a)]	418.3	N/A
327	3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]benzoic acid	6.4 [(a)]	355.2	N/A
328	5-[3-(aminomethyl)phenyl]-4-(1H-indol-4-yl amino)nicotinonitrile	4.0 [(a)]	340.2	N/A
329	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-oxo-2,3-dihydro -1H-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile	6.1 [(a)]	387.2	N/A
330	4-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)benzamide	6.6 [(a)]	412.3	N/A
331	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	N/A	518.3	202-204
332	5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	N/A	389.2	190-191

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
333	5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	3.2 [a]	421.2	N/A
334	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	N/A	440.3	130-132
335	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-{4-[2-(4-methyl piperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile	N/A	453.3	114-115
336	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(5-methyl-1H-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	385.2	204-205
337	5-(2,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-4-yl amino)nicotinonitrile	N/A	374.9	192-193
338	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-{[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino}ethoxy) phenyl]nicotinonitrile	0.7 [c]	525.1	N/A
339	5-[3-(2-{[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino} ethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1H-indol-4-yl amino)nicotinonitrile	0.45 [c]	494.0	N/A
340	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	0.43 [c]	571.1	N/A
341	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-{[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]amino}ethoxy)phenyl] nicotinonitrile	0.24 [c]	571.1	N/A
342	5-(4-methoxy-3-{2-[(3-phenylpropyl)amino] ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino] nicotinonitrile	3.0 [c]	531.1	N/A
343	5-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl) ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl) amino]nicotinonitrile	2.4 [c]	495.1	N/A
344	5-(3-methoxy-4-{2-[(3-phenylpropyl)amino] ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	1.6 [c]	532.1	N/A

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
346	5-(3-bromophenyl)-4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile	8.4 [(a)]	405	N/A
347	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-(4-{2-[(3-phenylpropyl) amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile	N/A	448.2	105-107
348	5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	403.1	200-202
349	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-methyl-1H-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	385.1	112-115
350	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl} nicotinonitrile	4.60 [(a)]	467.2	215-217 (decom.)
351	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile	N/A	454.2	154-156
352	5-(1-benzofuran-3-yl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	N/A	357.2	238-240
353	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile	N/A	504.3	180-182
354	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-3-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl) nicotinonitrile	N/A	505.4	170-172
355	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile	N/A	502.3	115-117
356	6'-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-(1H-indol-4-yl amino)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile	N/A	413.2	120-122
357	6'-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile	N/A	427.2	125-127

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
358	5-(3-hydroxyphenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino) nicotinonitrile	N/A	325.2 [M-H]	268-270
359	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-[5-(piperazin-1-yl methyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile	5.4 [(a)]	465.1	N/A
360	N-({2-[5-cyano-4-(1H-indol-4-ylamino) pyridin-3-yl]-1-benzothien-5-yl}methyl)-b-alaninamide	5.6 [(a)]	467.3	N/A
361	4-(1H-indol-4-ylamino)-6'-[(2-morpholin-4-yl ethyl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile	N/A	440.4	148-150
362	4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]-6'-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile	N/A	445.4	173-175
363	5-{2-chloro-4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	5.2 [(a)]	446.2	N/A
364	4-(1H-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]ethoxy} phenyl)nicotinonitrile	N/A	527.4	71-74
365	5-[3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino} ethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	N/A	508.4	100-104
366	5-(3-{[(2S)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy} phenyl)-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	N/A	460.2	90-92
367	5-{5-[(benzylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	7.9 [(a)]	N/A	145-147
368	5-{4-[2-(4-butylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino] nicotinonitrile	5.70 [(a)]	N/A	158-160
369	5-[5-(1,3-dioxan-2-yl)-1-benzofuran-2-yl]-4-(1H-indol-4-ylamino)nicotinonitrile	N/A	437.2	225-227 (decom.)

Compd.	Compound Name	HPLC Retention Time (min.)	Observed Ion m/e [M+H]	Melting Range (°C)
370	5-[5-(1,3-dioxan-2-yl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	451.2	231-233 (decom.)
371	5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1H -indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	14.3 [(a)]	389.2	N/A
372	5-[4-(2-chloroethoxy)-3-methoxyphenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	N/A	433.3	> 245
373	5-(1-benzofuran-2-yl)-4-(1H-indazol-5-ylamino) nicotinonitrile	10.0 [(a)]	352.2	190-192
374	5-(4-hydroxyphenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	6.5 [(a)]	341.2	240 (decom.)
375	5-(2-chloro-6-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1H -indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	8.8 [(a)]	389.2	N/A
376	5-[3-methoxy-4-(2-piperidin-1-ylethoxy) phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino] nicotinonitrile	N/A	482.4	114-116
377	5-{3-methoxy-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl) ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl) amino]nicotinonitrile	N/A	497.5	107-109
378	5-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino] nicotinonitrile	N/A	484.4	113-115
379	5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1H-indazol-5-yl amino)nicotinonitrile	N/A	372.2	191-193
380	5-(2,3-dichlorophenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	10.1 [(a)]	393.2	N/A
381	5-(4-bromo-2-fluorophenyl)-4-[(4-methyl-1H-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile	10.2 [(a)]	421.1	N/A

Example 69: Pharmacological testing

[0249] Evaluation of representative compounds of the present teachings in several standard pharmacological test procedures indicated that the compounds are inhibitors of PKCθ. Based on the activity shown in the standard pharmacological test procedures, the compounds of the present teachings are therefore useful as anti-inflammatory agents.

A radioactive kinase assay for inhibition of the active kinase domain (KD) of PKCθ

[0250] This assay is based on the phosphorylation of a biotinylated substrate by a kinase utilizing radiolabeled ATP (ATP γ P33). The substrate was a biotinylated peptide with a sequence of biotin-FARKGSLRQ-C(O)NH_2. The enzyme was purified recombinant active kinase domain of full length PKC theta (amino acids 362-706). The assay buffer was composed of 100mM Hepes, pH7.5, 2mM $MgCl_2$, 20mM β–glycerophosphate and 0.008% TritonX 100. A reaction mixture of ATP, ATP γ P33 (PerkinElmer), DTT, and the enzyme was prepared in the assay buffer and added to a 96-well polypropylene plate. The compound (diluted in DMSO in a separate 96-well polypropylene plate) was added to the reaction mixture and incubated at room temperature. Following the incubation, the peptide substrate was added to the reaction mixture to initiate the enzymatic reaction. The reaction was terminated with the addition of a stop solution (100mM EDTA, 0.2% TritonX100, and 20mM $NaHPO_4$) and transferred from the assay plate to a washed streptavidin-coated 96-well scintiplate (PerkinElmer). The scintiplate was incubated at room temperature, washed in PBS with 0.1% TritonX 100, and counted in the 1450 Microbeta Trilux (Wallac, Version 2.60). Counts were recorded for each well as corrected counts per minute (CCPM). The counts were considered corrected because they were adjusted according to a P33 normalization protocol, which corrects for efficiency and background differences between the instrument detectors (software version 4.40.01).

A radioactive kinase assay for inhibition of full length (FL) PKCθ inhibitors

[0251] This assay differs from what was described above in that the enzyme used was purified recombinant full length PKC theta (Panvera, P2996).

PKCθ IMAP Assay

[0252] The materials used include the following: human PKCθ full length enzyme (Panvera Cat# P2996); substrate peptide: 5FAM-RFARKGSLRQKNV-OH (Molecular Devices, RP7032); ATP (Sigma Cat # A2383); DTT (Pierce, 20291); 5x kinase reaction buffer (Molecular Devices, R7209); 5x binding buffer A (Molecular Devices, R7282), 5x binding buffer B (Molecular Devices, R7209); IMAP Beads (Molecular Devices, R7284); and 384-well plates (Corning Costar, 3710).

[0253] The reaction buffer was prepared by diluting the 5x stock reaction buffer and adding DTT to obtain a concentration of 3.0 mM. The binding buffer was prepared by diluting the 5x binding buffer A. A master mix solution was prepared using a 90% dilution of the reaction buffer containing 2x ATP (12 uM) and 2x peptide (200 nm). Compounds were diluted in DMSO to 20x of the maximum concentration for the IC50 measurement. 27 µl of the master mix solution for each IC50 curve was added to the first column in a 384-well plate and 3 µl of 20x compound in DMSO was added to each well. The final concentration of compound was 2x and 10% DMSO. DMSO was added to the rest of the master mix to increase the concentration to 10%. 10 µl of the master mix containing 10% DMSO was added to the rest of the wells on the plate except the 2nd column. 20 µl was transferred from the first column to the 2nd column. The compounds were serially diluted in 2:1 ratio starting from the 2nd column. A 2x (2 nM) PKCθ solution was made in the reaction buffer. 10 µl of the PKCθ solution was added to every well to achieve these final concentrations: PKCθ - 1 nM; ATP - 6 µM; peptide - 100 nM; DMSO - 5%. Samples were incubated for 25 minutes at room temperature. The binding reagent was prepared by diluting the beads in 1x binding buffer to 800:1. 50 µl of the binding reagent was added to every well and incubated for 20 minutes. FP was measured using Envision2100 (PerkinElmer Life Sciences). Wells with no ATPs and wells with no enzymes were used as controls.

[0254] The results obtained are summarized in Table 21 below. Data presented represent the average value when one or more samples were tested.

Table 21

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
101	0.14	0.083	0.14
102	N/A	N/A	0.96
103	N/A	N/A	5.68
104	N/A	N/A	6.56
105	N/A	N/A	2.66
106	N/A	N/A	11.4
107	9.32	N/A	N/A
108	0.45	2.25	1.01
109	0.013	0.04	0.15
110	0.065	N/A	N/A
111	0.58	N/A	N/A
112	1.13	N/A	N/A
113	0.05	N/A	N/A
114	0.002	N/A	N/A
115	0.31	N/A	N/A
116	0.07	N/A	N/A
117	N/A	0.14	N/A
118	N/A	0.09	N/A
119	0.3	N/A	N/A
120	0.23	0.12	N/A
121	N/A	0.17	N/A
122	N/A	0.34	N/A
123	0.18	N/A	N/A
124	1.1	N/A	N/A
127	N/A	0.29	N/A
128	0.13	N/A	N/A
129	0.24	0.06	N/A
130	0.16	0.08	N/A
131	0.12	0.05	N/A
132	0.11	N/A	N/A
133	N/A	0.37	N/A
134	N/A	0.39	N/A
136	0.13	N/A	N/A
137	N/A	0.07	N/A
138	0.19	0.1	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
139	0.25	N/A	N/A
140	0.11	N/A	N/A
141	N/A	0.09	N/A
142	0.12	N/A	N/A
143	N/A	0.91	N/A
144	N/A	0.91	N/A
145	N/A	1.92	N/A
146	N/A	1.33	N/A
147	0.02	N/A	N/A
148	0.04	N/A	N/A
149	0.07	N/A	N/A
150	0.12	N/A	N/A
152	N/A	1.94	N/A
153	N/A	0.04	N/A
154	0.32	0.36	N/A
155	N/A	7.8	N/A
156	N/A	>20	N/A
157	N/A	0.55	N/A
158	N/A	37.4	N/A
159	0.016	0.06	N/A
160	N/A	0.14	N/A
161	N/A	5.5	N/A
162	N/A	15	N/A
163	N/A	0.32	N/A
164	0.03	N/A	N/A
165	N/A	0.02	N/A
166	N/A	3.83	N/A
167	N/A	0.11	N/A
168	0.02	N/A	N/A
169	N/A	0.03	N/A
170	N/A	0.02	N/A
171	0.05	N/A	N/A
172	N/A	2.59	N/A
173	N/A	2.63	N/A
174	N/A	0.07	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
175	N/A	0.1	N/A
176	0.03	N/A	N/A
177	0.02	N/A	N/A
178	0.11	N/A	N/A
179	0.41	N/A	N/A
180	0.69	N/A	N/A
181	0.039	N/A	N/A
182	0.12	N/A	N/A
183	0.07	N/A	N/A
184	0.26	N/A	N/A
185	0.5	N/A	N/A
186	0.14	N/A	N/A
187	0.11	N/A	N/A
188	0.01	N/A	N/A
189	0.03	N/A	N/A
190	0.18	N/A	N/A
191	0.32	N/A	N/A
192	0.28	N/A	N/A
193	0.25	N/A	N/A
194	N/A	0.05	N/A
195	0.25	N/A	N/A
196	0.46	N/A	N/A
197	0.19	N/A	N/A
198	0.33	N/A	N/A
199	1.3	N/A	N/A
200	0.19	N/A	N/A
201	0.3	N/A	N/A
202	0.34	N/A	N/A
203	0.29	N/A	N/A
204	N/A	0.19	N/A
205	0.51	N/A	N/A
206	N/A	1.14	N/A
207	N/A	0.53	N/A
208	N/A	0.39	N/A
209	0.28	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
210	2.58	N/A	N/A
211	0.33	N/A	N/A
212	0.59	N/A	N/A
213	0.27	N/A	N/A
214	0.25	N/A	N/A
215	0.06	N/A	N/A
216	0.05	N/A	N/A
217	N/A	0.36	N/A
218	0.006	N/A	N/A
219	0.27	N/A	N/A
220	N/A	>20	N/A
221	1.75	N/A	N/A
222	0.001	N/A	N/A
223	0.006	N/A	N/A
224	0.004	N/A	N/A
225	0.005	N/A	N/A
226	0.003	N/A	N/A
227	0.001	N/A	N/A
228	0.002	N/A	N/A
229	0.008	N/A	N/A
230	0.33	N/A	N/A
231	0.25	N/A	N/A
232	0.2	N/A	N/A
233	0.18	N/A	N/A
234	0.19	N/A	N/A
235	0.24	N/A	N/A
236	0.2	N/A	N/A
237	4.32	N/A	N/A
238	0.21	N/A	N/A
239	0.08	N/A	N/A
240	0.08	N/A	N/A
241	0.08	N/A	N/A
242	0.02	N/A	N/A
243	0.23	N/A	N/A
244	0.17	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
245	0.27	N/A	N/A
246	0.16	N/A	N/A
247	0.1	N/A	N/A
248	0.05	N/A	N/A
249	0.03	N/A	N/A
250	0.02	N/A	N/A
251	0.04	N/A	N/A
252	0.03	N/A	N/A
253	0.05	N/A	N/A
254	0.08	N/A	N/A
255	0.08	N/A	N/A
256	0.02	N/A	N/A
257	0.1	N/A	N/A
258	0.1	N/A	N/A
259	1.37	N/A	N/A
260	0.07	N/A	N/A
261	0.08	N/A	N/A
262	0.12	N/A	N/A
263	0.05	N/A	N/A
264	0.06	N/A	N/A
265	3.86	N/A	N/A
266	1.45	N/A	N/A
267	0.1	N/A	N/A
268	0.01	N/A	N/A
269	10.9	N/A	N/A
270	0.02	N/A	N/A
271	0.1	N/A	N/A
272	0.004	N/A	N/A
273	0.002	N/A	N/A
274	0.002	N/A	N/A
275	0.002	N/A	N/A
276	0.002	N/A	N/A
277	0.003	N/A	N/A
278	0.002	N/A	N/A
279	0.001	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
280	0.004	N/A	N/A
281	0.01	N/A	N/A
282	0.003	N/A	N/A
283	0.002	N/A	N/A
284	0.004	N/A	N/A
285	0.004	N/A	N/A
286	0.001	N/A	N/A
287	0.003	N/A	N/A
288	0.003	N/A	N/A
289	0.004	N/A	N/A
290	0.004	N/A	N/A
291	4.86	N/A	N/A
292	13.2	N/A	N/A
293	36	N/A	N/A
294	33.4	N/A	N/A
295	2.95	N/A	N/A
296	16.2	N/A	N/A
298	0.004	N/A	N/A
299	0.03	N/A	N/A
300	0.02	N/A	N/A
301	0.05	N/A	N/A
302	0.03	N/A	N/A
303	0.04	N/A	N/A
304	0.11	N/A	N/A
305	0.06	N/A	N/A
306	0.06	N/A	N/A
308	0.03	N/A	N/A
309	0.12	N/A	N/A
310	0.02	N/A	N/A
311	0.02	N/A	N/A
312	0.6	N/A	N/A
313	0.02	N/A	N/A
314	0.1	N/A	N/A
315	0.01	N/A	N/A
316	1.35	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
317	0.02	N/A	N/A
318	0.01	N/A	N/A
319	0.06	N/A	N/A
320	0.03	N/A	N/A
322	0.02	N/A	N/A
323	0.02	N/A	N/A
324	0.02	N/A	N/A
325	0.06	N/A	N/A
326	0.19	N/A	N/A
327	0.12	N/A	N/A
328	0.02	N/A	N/A
329	8.21	N/A	N/A
330	0.13	N/A	N/A
332	0.008	N/A	N/A
334	0.03	N/A	N/A
335	0.01	N/A	N/A
336	0.2	N/A	N/A
337	0.1	N/A	N/A
338	0.008	N/A	N/A
339	0.01	N/A	N/A
340	0.008	N/A	N/A
341	0.003	N/A	N/A
342	0.001	N/A	N/A
343	0.01	N/A	N/A
344	0.008	N/A	N/A
345	0.007	N/A	N/A
346	0.54	N/A	N/A
347	0.004	N/A	N/A
348	0.004	N/A	N/A
349	0.13	N/A	N/A
350	0.008	N/A	N/A
351	0.02	N/A	N/A
352	0.02	N/A	N/A
353	0.001	N/A	N/A
354	0.004	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
355	0.003	N/A	N/A
356	0.04	N/A	N/A
357	0.03	N/A	N/A
358	0.01	N/A	N/A
359	0.02	N/A	N/A
360	0.002	N/A	N/A
361	0.04	N/A	N/A
362	0.05	N/A	N/A
363	0.02	N/A	N/A
364	0.01	N/A	N/A
365	0.004	N/A	N/A
366	0.02	N/A	N/A
367	0.003	N/A	N/A
368	0.01	N/A	N/A
369	0.04	N/A	N/A
370	0.004	N/A	N/A
371	0.03	N/A	N/A
372	0.007	N/A	N/A
373	1	N/A	N/A
374	0.02	N/A	N/A
375	0.15	N/A	N/A
376	0.02	N/A	N/A
377	0.01	N/A	N/A
378	0.03	N/A	N/A
379	2.53	N/A	N/A
380	0.05	N/A	N/A
381	0.02	N/A	N/A
382	0.006	N/A	N/A
383	0.002	N/A	N/A
384	0.002	N/A	N/A
385	0.002	N/A	N/A
386	0.005	N/A	N/A
387	0.001	N/A	N/A
388	0.013	N/A	N/A
389	0.003	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
390	0.001	N/A	N/A
391	0.001	N/A	N/A
392	0.005	N/A	N/A
393	0.001	N/A	N/A
394	0.001	N/A	N/A
395	0.004	N/A	N/A
396	0.002	N/A	N/A
397	0.013	N/A	N/A
398	0.003	N/A	N/A
399	0.002	N/A	N/A
400	0.002	N/A	N/A
401	0.008	N/A	N/A
402	0.041	N/A	N/A
403	0.005	N/A	N/A
404	0.004	N/A	N/A
405	0.009	N/A	N/A
406	0.042	N/A	N/A
407	0.020	N/A	N/A
408	0.011	N/A	N/A
409	0.027	N/A	N/A
410	0.035	N/A	N/A
411	0.008	N/A	N/A
412	0.010	N/A	N/A
413	0.055	N/A	N/A
414	0.004	N/A	N/A
415	0.005	N/A	N/A
416	0.006	N/A	N/A
417	0.006	N/A	N/A
418	0.004	N/A	N/A
419	0.004	N/A	N/A
420	0.003	N/A	N/A
421	0.003	N/A	N/A
422	0.008	N/A	N/A
423	0.011	N/A	N/A
424	0.004	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
425	0.009	N/A	N/A
426	0.013	N/A	N/A
427	0.014	N/A	N/A
428	0.015	N/A	N/A
429	0.005	N/A	N/A
430	0.017	N/A	N/A
431	0.005	N/A	N/A
432	0.009	N/A	N/A
433	0.010	N/A	N/A
434	0.014	N/A	N/A
435	0.049	N/A	N/A
436	0.001	N/A	N/A
437	0.002	N/A	N/A
438	0.004	N/A	N/A
439	5.845	N/A	N/A
440	14.321	N/A	N/A
441	0.529	N/A	N/A
442	1.765	N/A	N/A
443	1.125	N/A	N/A
444	2.458	N/A	N/A
445	20.423	N/A	N/A
446	4.880	N/A	N/A
447	1.934	N/A	N/A
448	14.064	N/A	N/A
449	0.005	N/A	N/A
450	0.016	N/A	N/A
451	0.009	N/A	N/A
452	0.008	N/A	N/A
453	0.060	N/A	N/A
454	0.003	N/A	N/A
455	0.007	N/A	N/A
456	0.023	N/A	N/A
457	0.007	N/A	N/A
458	0.014	N/A	N/A
459	0.006	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
461	0.001	N/A	N/A
462	0.0002	N/A	N/A
464	0.006	N/A	N/A
465	0.001	N/A	N/A
466	0.017	N/A	N/A
467	0.036	N/A	N/A
468	0.004	N/A	N/A
469	0.031	N/A	N/A
470	0.107	N/A	N/A
471	0.156	N/A	N/A
472	0.019	N/A	N/A
473	0.024	N/A	N/A
474	0.013	N/A	N/A
475	0.009	N/A	N/A
477	0.072	N/A	N/A
478	0.011	N/A	N/A
481	0.00021	N/A	N/A
482	0.011	N/A	N/A
483	0.036	N/A	N/A
485	0.005	N/A	N/A
486	0.004	N/A	N/A
487	0.016	N/A	N/A
488	2.023	N/A	N/A
490	0.051	N/A	N/A
491	0.015	N/A	N/A
492	0.061	N/A	N/A
496	0.033	N/A	N/A
497	0.007	N/A	N/A
498	0.016	N/A	N/A
499	0.003	N/A	N/A
500	0.005	N/A	N/A
501	0.089	N/A	N/A
502	0.021	N/A	N/A
503	0.012	N/A	N/A
504	0.084	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
505	0.076	N/A	N/A
506	0.083	N/A	N/A
507	0.030	N/A	N/A
508	0.078	N/A	N/A
509	0.261	N/A	N/A
510	0.300	N/A	N/A
511	0.083	N/A	N/A
512	0.215	N/A	N/A
513	0.125	N/A	N/A
514	0.023	N/A	N/A
516	0.005	N/A	N/A
517	0.008	N/A	N/A
518	0.005	N/A	N/A
519	0.036	N/A	N/A
520	0.073	N/A	N/A
521	0.001	N/A	N/A
522	0.020	N/A	N/A
523	0.737	N/A	N/A
524	4.095	N/A	N/A
525	0.007	N/A	N/A
526	0.010	N/A	N/A
527	0.027	N/A	N/A
528	0.040	N/A	N/A
529	0.002	N/A	N/A
530	0.179	N/A	N/A
531	0.020	N/A	N/A
533	0.051	N/A	N/A
534	0.017	N/A	N/A
535	0.038	N/A	N/A
536	0.058	N/A	N/A
537	0.023	N/A	N/A
538	0.015	N/A	N/A
539	0.036	N/A	N/A
540	0.005	N/A	N/A
541	0.007	N/A	N/A

Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
542	0.042	N/A	N/A
543	0.008	N/A	N/A
544	0.737	N/A	N/A
545	0.011	N/A	N/A
546	0.005	N/A	N/A
547	0.004	N/A	N/A
548	0.406	N/A	N/A
549	0.010	N/A	N/A
550	0.205	N/A	N/A
551	0.028	N/A	N/A
552	0.084	N/A	N/A
553	0.00048	N/A	N/A
554	0.006	N/A	N/A
555	0.226	N/A	N/A
556	0.110		
557	0.082	N/A	N/A
558	0.036	N/A	N/A
559	0.006	N/A	N/A
560	0.027	N/A	N/A
561	0.021	N/A	N/A
562	0.012	N/A	N/A
563	0.022	N/A	N/A
564	0.098	N/A	N/A
565	0.022	N/A	N/A
566	0.023	N/A	N/A
567	0.021	N/A	N/A
568	0.056	N/A	N/A
569	0.059	N/A	N/A
570	0.016	N/A	N/A
571	0.016	N/A	N/A
572	0.050	N/A	N/A
573	0.057	N/A	N/A
574	0.015	N/A	N/A
575	0.036	N/A	N/A
576	0.073	N/A	N/A

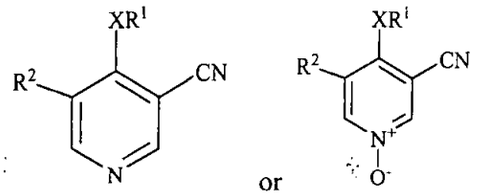
Compound	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
577	0.036	N/A	N/A
578	0.097	N/A	N/A
579	4.728	N/A	N/A
580	0.016	N/A	N/A
581	0.023	N/A	N/A
582	0.092	N/A	N/A
583	0.061	N/A	N/A
584	0.043	N/A	N/A
585	0.088	N/A	N/A
586	0.0087	N/A	N/A
587	0.036	N/A	N/A
588	0.057	N/A	N/A
589	0.1913	N/A	N/A
590	0.972	N/A	N/A
591	0.0197	N/A	N/A
592	0.0069	N/A	N/A
593	0.1205	N/A	N/A
594	0.038	N/A	N/A
595	0.046	N/A	N/A

[0255] Variations, modifications, and other implementations of what is described herein will occur to those of ordinary skill in the art without departing from the spirit and the essential characteristics of the present teachings. Accordingly, the scope of the present invention is to be defined not by the preceding illustrative description but instead by the following claims, and all changes that come within the meaning and range of equivalency of the claims are intended to be embraced therein.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of formula **I** or formula **I'**:



I or **I'**

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein:

X is selected from a) $-NR^3-Y-$, b) $-O-Y-$, c) $-S(O)_m-Y-$, d) $-S(O)_mNR^3-Y-$, e) $-NR^3S(O)_m-Y-$, f) $-C(O)NR^3-Y-$, g) $-C(S)NR^3-Y-$, h) $-NR^3C(O)-Y-$, i) $-NR^3C(S)-Y-$, j) $-C(O)O-Y-$, k) $-OC(O)-Y-$, and l) a covalent bond;

Y, at each occurrence, independently is selected from a) a divalent C_{1-10} alkyl group, b) a divalent C_{2-10} alkenyl group, c) a divalent C_{2-10} alkynyl group, d) a divalent C_{1-10} haloalkyl group, and e) a covalent bond;

R^1 is selected from a) a C_{1-10} alkyl group, b) a C_{3-14} cycloalkyl group, c) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, d) a C_{8-14} polycyclic aryl group and e) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^4$;

R^2 is a C_{6-14} aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 groups independently selected from $-Y-R^4$ or $-O-Y-R^4$;

R^3 is selected from a) H, b) a C_{1-10} alkyl group, c) a C_{2-10} alkenyl group, d) a C_{2-10} alkynyl group, and e) a C_{1-10} haloalkyl group;

R^4, at each occurrence, independently is selected from a) halogen, b) –CN, c) $-NO_2$, d) oxo, e) $-O-Y-R^5$, f) $-NR^6-Y-R^7$, g) $-N(O)R^6-Y-R^7$, h) $-S(O)_m-Y-R^5$, i) $-S(O)_mO-Y-R^5$, j) $-S(O)_mNR^6-Y-R^7$, k) $-C(O)-Y-R^5$, l) $-C(O)O-$

Y–R^5, m) –C(O)NR^6–Y–R^7, n) –C(S)NR^6–Y–R^7, o) a C_{1-10} alkyl group, p) a C_{2-10} alkenyl group, q) a C_{2-10} alkynyl group, r) a C_{1-10} haloalkyl group, s) a C_{3-14} cycloalkyl group, t) a C_{6-14} aryl group, u) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and v) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of o) – v) optionally is substituted with 1-4 –Y–R^8 groups;

R^5, at each occurrence, independently is selected from a) H, b) –C(O)R^9, c) –C(O)OR^9, d) a C_{1-10} alkyl group, e) a C_{2-10} alkenyl group, f) a C_{2-10} alkynyl group, g) a C_{1-10} haloalkyl group, h) a C_{3-14} cycloalkyl group, i) a C_{6-14} aryl group, j) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and k) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of d) – k) optionally is substituted with 1-4 –Y–R^8 groups;

R^6 and R^7, at each occurrence, independently are selected from a) H, b) –O–Y–R^9, c) –$S(O)_m$–Y–R^9, d) –$S(O)_m$O–Y–R^9, e) –C(O)–Y–R^9, f) –C(O)O–Y–R^9, g) –C(O)NR^{10}–Y–R^{11}, h) –C(S)NR^{10}–Y–R^{11}, i) a C_{1-10} alkyl group, j) a C_{2-10} alkenyl group, k) a C_{2-10} alkynyl group, l) a C_{1-10} haloalkyl group, m) a C_{3-14} cycloalkyl group, n) a C_{6-14} aryl group, o) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and p) a 5-14 membered heteroaryl group; wherein each of i) – p) optionally is substituted with 1-4 –Y–R^8 groups;

R^8, at each occurrence, independently is selected from a) halogen, b) –CN, c) $–NO_2$, d) oxo, e) –O–Y–R^9, f) –NR^{10}–Y–R^{11}, g) –N(O)R^{10}–Y–R^{11}, h) –$S(O)_m$–Y–R^9, i) –$S(O)_m$O–Y–R^9, j) –$S(O)_m$$NR^{10}$–Y–$R^{11}$, k) –C(O)–Y–$R^9$, l) –C(O)O–Y–$R^9$, m) –C(O)$NR^{10}$–Y–$R^{11}$, n) –C(S)$NR^{10}$–Y–$R^{11}$, o) a C_{1-10} alkyl group, p) a C_{2-10} alkenyl group, q) a C_{2-10} alkynyl group, r) a C_{1-10} haloalkyl group, s) a C_{3-14} cycloalkyl group, t) a C_{6-14} aryl group, u) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and v) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of o) – v) optionally is substituted with 1-4 –Y–R^{12} groups;

R^9, at each occurrence, independently is selected from a) H, b) –C(O)–C_{1-10} alkyl, c) –C(O)OH, d) –C(O)O–C_{1-10} alkyl, e) a C_{1-10} alkyl group, f) a C_{2-10} alkenyl group, g) a C_{2-10} alkynyl group, h) a C_{1-10} haloalkyl group, i) a C_{3-14} cycloalkyl group, j) a C_{6-14} aryl group, k) a 3-14 membered cycloheteroalkyl

group, and l) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{2-10} alkenyl group, the C_{2-10} alkynyl group, the C_{1-10} haloalkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups;

R^{10} and R^{11}, at each occurrence, independently are selected from a) H, b) –OH, c) –SH, d) $-NH_2$, e) $-NH-C_{1-10}$ alkyl, f) $-N(C_{1-10}$ alkyl$)_2$, g) $-S(O)_m-C_{1-10}$ alkyl, h) $-S(O)_2OH$, i) $-S(O)_m-OC_{1-10}$ alkyl, j) $-C(O)-C_{1-10}$ alkyl, k) –C(O)OH, l) $-C(O)-OC_{1-10}$ alkyl, m) $-C(O)NH_2$, n) $-C(O)NH-C_{1-10}$ alkyl, o) $-C(O)N(C_{1-10}$ alkyl$)_2$, p) $-C(S)NH_2$, q) $-C(S)NH-C_{1-10}$ alkyl, r) $-C(S)N(C_{1-10}$ alkyl$)_2$, s) a C_{1-10} alkyl group, t) a C_{2-10} alkenyl group, u) a C_{2-10} alkynyl group, v) a C_{1-10} alkoxy group, w) a C_{1-10} haloalkyl group, x) a C_{3-14} cycloalkyl group, y) a C_{6-14} aryl group, z) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and aa) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{2-10} alkenyl group, the C_{2-10} alkynyl group, the C_{1-10} alkoxy group, the C_{1-10} haloalkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups;

R^{12}, at each occurrence, independently is selected from a) halogen, b) –CN, c) $-NO_2$, d) oxo, e) –OH, f) $-NH_2$, g) $-NH(C_{1-10}$ alkyl), h) $-N(C_{1-10}$ alkyl$)_2$, i) –SH, j) $-S(O)_m-C_{1-10}$ alkyl, k) $-S(O)_2OH$, l) $-S(O)_m-OC_{1-10}$ alkyl, m) $-C(O)-C_{1-10}$ alkyl, n) –C(O)OH, o) $-C(O)-OC_{1-10}$ alkyl, p) $-C(O)NH_2$, q) $-C(O)NH-C_{1-10}$ alkyl, r) $-C(O)N(C_{1-10}$ alkyl$)_2$, s) $-C(S)NH_2$, t) $-C(S)NH-C_{1-10}$ alkyl, u) $-C(S)N(C_{1-10}$ alkyl$)_2$, v) a C_{1-10} alkyl group, w) a C_{2-10} alkenyl group, x) a C_{2-10} alkynyl group, y) a C_{1-10} alkoxy group, z) a C_{1-10} haloalkyl group, aa) a C_{3-14} cycloalkyl group, ab) a C_{6-14} aryl group, ac) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and ad) a 5-14 membered heteroaryl group; and m is 0, 1, or 2.

2. The compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein X is selected from –NH–, $-N(CH_3)-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, –O–, and a covalent bond.

3. The compound of claim 1 or 2 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R^1 is a C_{8-14} polycyclic aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups.

4. The compound of any one of claims 1-4 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R^1 is selected from a benzimidazolyl group, a benzodioxolyl group, a benzodioxinyl group, a benzodioxanyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzoxadiazolyl group, a benzoxazolyl group, a benzisoxazolyl group, a benzothiadiazolyl group, a benzothiazolyl group, a benzisothiazolyl group, a benzo[c]isothiazolyl group, a benzo[c]thienyl group, a benzotriazolyl group, an indazolyl group, an indenyl group, an indanyl group, an indolyl group, an isobenzofuranyl group, an isoindolyl group, an isoquinolinyl group, a naphthyl group, an indolinyl group, a pyrazolyl group, a pyridinyl group, a pyrrolopyridinyl group, a pyrrolyl group, a quinolinyl group, and a tetrahydronaphthalenyl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups.

5. The compound of any one of claims 1-5 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R^1 is an indolyl group or a pyrrolopyridinyl group, each of which optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups.

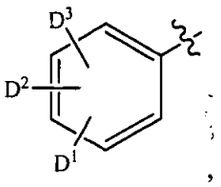
6. The compound of any one of claims 1-6 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R^1 is a 1*H*-indol-4-yl group, a 1*H*-indol-5-yl group, a 1*H*-indol-6-yl group, or a 1*H*-indol-7-yl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 groups independently selected from a halogen, a C_{1-4} alkyl group, and a C_{1-4} alkoxy group.

7. The compound of claim 1 or 2 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof , wherein R^1 is a C_{3-14} cycloalkyl group or a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups.

8. The compound of claim 7 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R^1 is selected from a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a cycloheptyl group, a pyrrolidinyl group, a piperidinyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, and a thiomorpholinyl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^4$ groups.

9. The compound of any one of claims 1-8 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R^2 is selected from a phenyl group, a C_{8-14} aryl group and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 groups independently selected from $-Y-R^4$ and $-O-Y-R^4$.

10. The compound of any one of claims 1-9 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R^2 is:



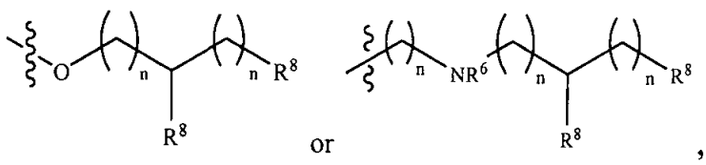
wherein D^1, D^2, and D^3 independently are H, a $-Y-R^4$ group, or an $-O-Y-R^4$ group.

11. The compound of claim 10 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein at least one of D^1, D^2, and D^3 is a $-Y-R^4$ group or an $-O-Y-R^4$ group, wherein Y, at each occurrence, independently is a divalent C_{1-4} alkyl group or a covalent bond, and R^4, at each occurrence, independently is selected from a halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)-Y-R^5$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, a C_{1-10} alkyl group, a C_{1-10} haloalkyl group, a C_{3-14} cycloalkyl group, a C_{6-14} aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of the C_{1-10} alkyl group, the C_{1-10} haloalkyl group, the C_{3-14} cycloalkyl group, the C_{6-14} aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group is optionally substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups.

12. The compound of claim 11 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein the $-Y-R^4$ group and the $-O-Y-R^4$ group are selected from $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$, $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$, an $-O-(CH_2)_n$–3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a $-(CH_2)_n$–3-14 membered cycloheteroalkyl group, wherein each of the 3-14 membered cycloheteroalkyl group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups, and n, at each occurrence, independently is 0, 1, 2, 3, or 4.

13. The compound of claim 12 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein the 3-14 membered cycloheteroalkyl group of the $-O-(CH_2)_n$–3-14 membered cycloheteroalkyl group and the $-(CH_2)_n$–3-14 membered cycloheteroalkyl group is selected from a pyrrolidinyl group, a morpholinyl group, a piperazinyl group, a piperidinyl group, an azepanyl group, a diazepanyl group, and a thiomorpholinyl group.

14. The compound of claim 11 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein the $-Y-R^4$ group and the $-O-Y-R^4$ group are



wherein R^8, at each occurrence, independently is selected from $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, a C_{6-14} aryl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, wherein the C_{6-14} aryl group and the 5-14 membered heteroaryl group optionally are substituted with 1-4 $-Y-R^{12}$ groups, and n, at each occurrence, independently is 0, 1, 2, 3, or 4.

15. The compound of any one of claims 11-14 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein at least one of D^1, D^2, and D^3 is selected from a halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, a C_{1-10} alkyl group, and a C_{1-10} haloalkyl group.

16. The compound of any one of claims 11-15 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein at least one of D^1, D^2, and D^3 is a C_{6-14} aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups.

17. The compound of claim 16 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein at least one of D^1, D^2, and D^3 is selected from a benzothienyl group, a benzofuryl group, a furyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrrolyl group, and a thienyl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 $-Y-R^8$ groups, Y, at each occurrence, is independently a C_{1-4} alkyl group or a covalent bond, and R^8, at each occurrence, is independently selected from halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_2-Y-R^9$, $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$, and a 3-14 membered cycloheteroalkyl group optionally substituted with a C_{1-4} alkyl group.

18. The compound of any one of claims 1-9 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R^2 is a C_{8-14} bicyclic aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 groups independently selected from $-Y-R^4$ and $-O-Y-R^4$.

19. The compound of claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R^2 is selected from a pyridyl group, a pyrimidyl group, a pyrazinyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an oxazolyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, an indolyl group, a benzodioxinyl group, a benzodioxolyl group, a benzodioxanyl group, a dibenzofuranyl group, a dibenzothienyl group, a benzoindolyl group, an indanyl group, an indenyl group, an isothiazolyl group, a pyridazinyl group, a pyrazolyl group, a tetrahydronaphthyl group, an isoxazolyl group, a quinolinyl group, a naphthyl group, an imidazolyl group, and a pyrrolyl group, wherein each group optionally is substituted with 1-4 groups independently selected from $-(CH_2)_n-R^4$ and $-O-(CH_2)_n-R^4$, wherein n, at each occurrence, independently is 0, 1, 2, 3, or 4, and R^4, at each occurrence, independently is $-NR^6-Y-R^7$ or a 3-14 membered cycloheteroalkyl group optionally substituted with a $-Y-R^8$ group.

20. A compound of claim 1 selected from the following compounds:

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(2,1,3-benzothiadiazol-4-ylamino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(isoquinolin-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(quinolin-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)nicotinonitrile,

4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

4-(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ylamino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-6-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2-naphthylamino)nicotinonitrile,

5-(3-bromophenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3-bromophenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(2-bromophenyl)-4-(1*H*–indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(4-bromophenyl)-4-(1*H*–indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3'-aminobiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(4'-cyanobiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(4'-aminobiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

N-{3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-yl}acetamide,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-pyridin-4-ylphenyl)nicotinonitrile,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N,N-dimethylbiphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopentylbiphenyl-4-carboxamide,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[3-(1*H*-pyrrol-3-yl)phenyl]nicotinonitrile,

5-(2-bromophenyl)-4-[(7-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(2-bromophenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3'-methylbiphenyl-3-yl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4'-methylbiphenyl-3-yl)nicotinonitrile,

5-(2'-chlorobiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3'-chlorobiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(4'-chlorobiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3'-cyanobiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-3-carboxylic acid,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxylic acid,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxylic acid,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[3-(2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-pyridin-3-ylphenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-pyrimidin-2-ylphenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[3-(4-methyl-2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile,

5-[3-(5-acetyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[3-(3-thienyl)phenyl]nicotinonitrile,

5-[3-(3-furyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(2'-chlorobiphenyl-2-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3'-chlorobiphenyl-2-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(4'-chlorobiphenyl-2-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[2-(3-thienyl)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopentylbiphenyl-4-carboxamide,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-3-yl]nicotinonitrile,

5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-nitrophenyl)nicotinonitrile,

N-{3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-6-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(2-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-6-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(2-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-6-ylamino)nicotinonitrile,

5-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-{3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-6-ylamino)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-6-ylamino)-5-[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[3-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-(3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-{2-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-{3-[2-(diethylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-{3-[2-(diisopropylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-{3-[2-(benzylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-methoxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-thienyl}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-{3-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-2-thienyl]phenyl}nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-2-thienyl]phenyl}nicotinonitrile,

5-(3-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-thienyl}phenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile,

5-(4'-chloro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3'-chloro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2'-methoxybiphenyl-4-carboxamide,

5-(2'-chloro-6-methoxybiphenyl-3-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-[3-(benzyloxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-[4-(benzyloxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-methylbiphenyl-4-carboxamide,

N-butyl-3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(1-ethylpropyl)biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-hydroxyethyl)biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopropylbiphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclohexylbiphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)biphenyl-4-carboxamide,

N-benzyl-3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxamide,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-3-yl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4'-(morpholin-4-ylcarbonyl)biphenyl-3-yl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-{4'-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]biphenyl-3-yl}nicotinonitrile,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-cyclopentylbiphenyl-3-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(4-hydroxybutyl)biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(3-hydroxypropyl)biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-[2-(methylamino)ethyl]biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(pyridin-3-ylmethyl)biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-5-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(pyridin-4-ylmethyl)biphenyl-4-carboxamide,

N-butyl-3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]biphenyl-4-carboxamide,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-N-(2-hydroxyethyl)biphenyl-4-carboxamide,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(7-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[1*H*-indol-5-yl(methyl)amino]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-yloxy)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-yl)nicotinonitrile,

5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(5-formyl-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-{5-[(dimethylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(4-hydroxyphenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(4-{[(2*S*)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(5-formyl-1-benzothien-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile,

5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzothien-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-piperazin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-thiomorpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-{3-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3-{2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-4-methoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-{3-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

5-{3-[2-(cyclopentylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-{3-[2-(cyclohexylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3-{2-[(2-furylmethyl)amino]ethoxy}-4-methoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-(3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-4-methoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-3-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-4-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

5-[3-(dimethylamino)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(methylsulfonyl)phenyl]nicotinonitrile,

N-{3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]phenyl}methanesulfonamide,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-phenylnicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-thienyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile,

5-(3-furyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(1*H*-indol-5-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-pyrimidin-5-ylnicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-(2-thienyl)nicotinonitrile,

5-(1-benzofuran-2-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-{5-[(prop-2-yn-1-ylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}nicotinonitrile,

5-{5-[(butylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(5-{[(2-hydroxyethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(5-{[(3-hydroxypropyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(3-methoxypropyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile,

5-(5-{[(4-hydroxybutyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-{5-[(cyclopropylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(5-{[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile,

5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzothien-2-yl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-{5-[(benzylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(2-phenylethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(pyridin-2-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(pyridin-3-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(5-{[(pyridin-4-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzothien-2-yl)nicotinonitrile,

5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinonitrile,

5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-(1*H*-indazol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-(1*H*-indazol-6-ylamino)nicotinonitrile,

5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-[(5-hydroxy-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indazol-5-ylamino)-5-(3-methoxyphenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indazol-6-ylamino)-5-(3-methoxyphenyl)nicotinonitrile,

4-[(5-hydroxy-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-5-(3-methoxyphenyl)nicotinonitrile,

5-(3-bromophenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

5-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-{3-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]-4-methoxyphenyl}-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-[3-(2-chloroethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[3-(2-thienyl)phenyl]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-ethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-thienyl}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

3'-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*-(4-hydroxybutyl)biphenyl-4-carboxamide,

3'-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-*N*-(4-hydroxybutyl)biphenyl-4-carboxamide,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]nicotinonitrile,

5-(3-cyanophenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*,*N*-dimethylbenzamide,

3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*,*N*-dimethylbenzenesulfonamide,

3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]benzamide,

5-(3-{5-[(dimethylamino)methyl]-2-thienyl}phenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

2-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*,*N*-dimethylbenzenesulfonamide,

N-{4-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]phenyl}methanesulfonamide,

5-(1-benzofuran-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-dibenzo[*b*,*d*]furan-4-yl-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-{1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl}nicotinonitrile,

5-(1-benzothien-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxyphenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(2-methoxyphenyl)nicotinonitrile,

5-(1*H*-indol-2-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*,*N*-dimethylbenzenesulfonamide,

3-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]benzoic acid,

5-[3-(aminomethyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-[3-(5-formyl-2-thienyl)phenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(5-methyl-1*H*-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(2,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-{[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino}ethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-[3-(2-{[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]amino}ethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[4-methoxy-3-(2-{[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]amino}ethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-(4-methoxy-3-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{4-methoxy-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3-methoxy-4-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-3-methoxyphenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3-bromophenyl)-4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-methyl-1*H*-indol-4-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-(1-benzofuran-3-yl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(2-pyridin-3-ylethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(3-phenylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

6'-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

6'-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

5-(3-hydroxyphenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzothien-2-yl]nicotinonitrile,

N-({2-[5-cyano-4-(1*H*-indol-4-ylamino)pyridin-3-yl]-1-benzothien-5-yl}methyl)-b-alaninamide,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-6'-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-6'-[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

5-{2-chloro-4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-4-ylamino)-5-(4-methoxy-3-{2-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

5-[3-(2-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}ethoxy)-4-methoxyphenyl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3-{[(2*S*)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-{5-[(benzylamino)methyl]-1-benzothien-2-yl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{4-[2-(4-butylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[5-(1,3-dioxan-2-yl)-1-benzofuran-2-yl]-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-[5-(1,3-dioxan-2-yl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[4-(2-chloroethoxy)-3-methoxyphenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(1-benzofuran-2-yl)-4-(1*H*-indazol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(4-hydroxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(2-chloro-6-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[3-methoxy-4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{3-methoxy-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indazol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(2,3-dichlorophenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(4-bromo-2-fluorophenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{5-[(dimethylamino)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(5-{[(2-hydroxyethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(5-{[(3-hydroxypropyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(5-{[(2,3-dihydroxypropyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(5-{[(2,3-dihydroxypropyl)(methyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{5-[(cyclohexylamino)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-({[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}methyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile,

5-(5-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

5-[5-({4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}methyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(pyridin-2-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(pyridin-3-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(pyridin-4-ylmethyl)amino]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile,

5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)-2-furyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)methyl]-2-furyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)methyl]-2-furyl}nicotinonitrile,

5-{5-[(diethylamino)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{5-[(dibutylamino)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{5-[(benzylamino)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[(3-phenylpropyl)amino]methyl}-2-furyl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-2-furyl]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(4-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(4-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(4-{2-[(2-ethoxyethyl)amino]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[4-(2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}ethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-{4-[2-(benzylamino)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}ethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-(4-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-morpholin-4-ylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

5-{4-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{4-[2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(4-{2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}phenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[4-(2-{4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[4-(2-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}ethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(pyridin-3-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-{2-[(pyridin-4-ylmethyl)amino]ethoxy}phenyl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-phenylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

5-(5-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]methyl}-2-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{5-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino}nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}nicotinonitrile,

4-({[*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

4-{[(*trans*-4-aminocyclohexyl)methyl]amino}-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

4-({[*cis*-3-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2-piperidin-4-ylethyl)amino]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(piperidin-4-ylmethyl)amino]nicotinonitrile,

4-[(*cis*-4-aminocyclohexyl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl]amino}nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile,

5-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-2'-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[3-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]nicotinonitrile,

5-{3-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(4-{[(2R)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy}phenyl)-4-(1*H*-indol-4-ylamino)nicotinonitrile,

5-{2-fluoro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[4-(3-chloropropoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

5-(5-formyl-2-thienyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-thienyl}nicotinonitrile,

5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3-methyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-furyl}nicotinonitrile,

2'-chloro-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile,

5-{2-chloro-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

2'-chloro-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(3-morpholin-4-ylpropoxy)phenyl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-{4-[3-(dimethylamino)propoxy]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[3,4-bis(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

5-{5-[(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{5-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]-2-furyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(5-formyl-2-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[4-(4-chlorobutoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]-5-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

5-[5-(hydroxymethyl)-1-benzofuran-2-yl]-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{5-[(diethylamino)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[3-(4-chlorobutoxy)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{3-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-furyl}nicotinonitrile,

4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]nicotinonitrile,

5-{4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}-4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(6-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-6'-morpholin-4-yl-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-6'-piperidin-1-yl-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-pyrimidin-5-ylnicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-piperidin-1-ylpyrimidin-5-yl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)nicotinonitrile,

5-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(1-benzothien-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(5-formyl-3-thienyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(4-formyl-2-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-thienyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-(1*H*-indol-5-ylamino)-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzothien-2-yl}nicotinonitrile,

4-[(4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

4-[(*trans*-4-aminocyclohexyl)amino]-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile,

1-butyl-3-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)urea,

methyl (4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)carbamate,

benzyl (4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-2-fluorophenyl)carbamate,

4-methoxybenzyl (4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-2-fluorophenyl)carbamate,

4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-7-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(1-benzofuran-2-yl)-4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-formyl-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile,

5-[4-(2-chloroethoxy)phenyl]-4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

tert-butyl 4-[(2-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate,

5-(2-formyl-1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(5-{[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]methyl}-1-benzofuran-2-yl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{1-methyl-2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1*H*-imidazol-5-yl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1,3-thiazol-2-yl)nicotinonitrile,

5-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1,3-thiazol-4-yl)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-7-ylamino)nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-methoxy-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile,

tert-butyl 4-[(2-{4-[(7-chloro-4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-cyanopyridin-3-yl}-1-benzofuran-5-yl)methyl]piperazine-1-carboxylate,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(2,4-dimethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(5-formyl-2-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{2-methoxy-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-{5-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methyl-4-oxidopiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-[(1,4-dimethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

3-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}benzoic acid,

5-(2-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(4-methoxyphenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-phenylnicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-thienyl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(3-thienyl)nicotinonitrile,

5-(3-furyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4'-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

1-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-3-cyclopropylurea,

1-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-3-methylurea,

3-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-1,1-dimethylurea,

N-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)morpholine-4-carboxamide,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(4-nitrophenyl)nicotinonitrile,

5-(4-aminophenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(3-aminophenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(2-aminophenyl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[4-(dimethylamino)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-[3-(dimethylamino)phenyl]-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

N-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)acetamide,

N-(2-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)acetamide,

N-(3-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)acetamide,

N-(4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}phenyl)-2-methylpropanamide,

4-{5-cyano-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]pyridin-3-yl}-N-methylbenzamide,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1-naphthyl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(2-naphthyl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)nicotinonitrile,

5-(1-benzothiophen-3-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(1*H*-indol-5-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

5-(1*H*-indol-6-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-quinolin-3-ylnicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-quinolin-8-ylnicotinonitrile,

5-(1-benzofuran-5-yl)-4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5-(quinolin-5-yl)nicotinonitrile,

5-(dibenzo[b,d]thiophen-3-yl)-4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(benzo[b]thiophen-5-yl)-4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

5-(1*H*-indol-4-yl)-4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile,

4-[(2,4-dimethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

4-[(2,4-dimethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[5-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{6-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-[6-(piperazin-1-ylmethyl)-1-benzofuran-2-yl]nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[(piperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(2,4-dimethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}nicotinonitrile,

4-(2,4-dimethyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5-{3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

5-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-3-methoxyphenyl}-4-[(2,4-dimethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]nicotinonitrile,

4-[(2,4-dimethyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-[(4-methyl-1*H*-indol-5-yl)amino]-5-{4-[2-(piperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}nicotinonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-2'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-2'-((piperazin-1-yl)methyl)-3,4'-bipyridine-5-carbonitrile,

4'-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

4'-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5-(morpholinomethyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

4'-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5-((piperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

4'-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

4'-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-6-(morpholinomethyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

4'-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-6-((piperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

4'-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-4-(morpholinomethyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

4'-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

4'-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-4-((piperazin-1-yl)methyl)-2,3'-bipyridine-5'-carbonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5'-((piperazin-1-yl)methyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5'-(morpholinomethyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-6'-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-6'-((piperazin-1-yl)methyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-6'-(morpholinomethyl)-3,3'-bipyridine-5-carbonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5-(3-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl)nicotinonitrile,

4-(4-methyl-1*H*-indol-5-ylamino)-5-(4-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl)nicotinonitrile,

4-({[*cis*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]methyl}amino)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)nicotinonitrile, and

5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(1*H*-indol-5-ylamino)nicotinonitrile 1-oxide.

21. The compound of any one of claims 1-20, wherein the compound is in the form of an enantiomer.

22. A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of claims 1-21 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

23. A method of treating or inhibiting a pathological condition or disorder mediated by a protein kinase in a mammal, the method comprising providing to a mammal an effective amount of the compound of any one of claims 1-21 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof.

24. The method of claim 23, wherein the protein kinase is protein kinase C.

25. The method of claim 23 or 24, wherein the pathological condition or disorder is an inflammatory disease or an autoimmune disease selected from asthma, colitis, multiple sclerosis, psoriasis, arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and joint inflammation.

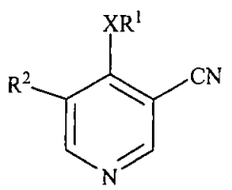
26. A compound as claimed in any one of claims 1 to 21 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof for use as a medicament.

27. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 21 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof in the preparation of a medicament for the treatment or inhibition of a pathological condition or disorder mediated by a protein kinase in a mammal.

SUBSTITUTED 3-CYANOPYRIDINES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

Abstract

The present teachings provide compounds of formula **I**



I

and their pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters, wherein R^1, R^2, and X are as defined herein. The present teachings also provide methods of making the compounds of formula **I**, and methods of treating autoimmune and inflammatory diseases by administering a therapeutically effective amount of a compound or compounds of formula **I** to a mammal including a human.

BOS-1090676

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BRODOWSKI, Michael, H.
KIRKPATRICK & LOCKHART PRESTON GATES
ELLIS LLP
State State Financial Center
One Lincoln Street
Boston, MA 02111-2950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 11 September 2007 (11.09.2007)	
Applicant's or agent's file reference WYE-018PC	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2007/013954	International filing date *(day/month/year)* 13 June 2007 (13.06.2007)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 13 June 2006 (13.06.2006)
Applicant WYETH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
13 June 2006 (13.06.2006)	60/813,060	US	30 August 2007 (30.08.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Masashi Honda

Facsimile No. +41 22 338 82 70
Telephone No. +41 22 338 74 08

000255

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
DEC 26 2007
PATENT & TRADEMARK DEPARTMENT

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
KIRKPATRICK & LOCKHART
PRESTON GATES ELLIS LLP
Attn. Brodowski, Michael H.
State Street Financial Center
One Lincoln Street
Boston, MA 02111-2950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference WYE-018PC	Date of mailing *(day/month/year)* 20/12/2007
International application No. PCT/US2007/013954	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
Applicant WYETH	International filing date *(day/month/year)* 13/06/2007

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

RECEIVED
JAN 10 2008
SHEILA McBRIDE

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Federico Bonomelli

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2007/013954	13.06.2007	13.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D213/85 A61K31/465 C07D401/12 C07D401/14 C07D405/12 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14 C07D417/12 C07D417/14 C07D471/04

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Fink, Dieter Telephone No. +49 89 2399-8701

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/013954

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

000258

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/013954

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 23-25 (as regards industrial applicability)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 23-25 relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/013954

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-27
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-27
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-22, 26, 27
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2007/013954

Re Item III.

The present **claims 23 - 25** relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.
Consequently, no opinion will be formulated with respect to ***industrial applicability*** of the subject-matter of these claims.

[For the assessment of the aforesaid claims on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a (known) *compound for* first *use in medical treatment* and the *use* of such a compound *for the manufacture of a medicament* for a new medical treatment.]

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

D1: ..... WO-A-00/18761 (*6 April 2000*);
D2: ..... WO-A-03/050090 (*19 June 2003*);
D3: ..... WO-A-2004/054505 (*1 July 2004*);
D4: ..... US-A1-2006/264460 (***23 November 2006***);

The current assessment is based on the assumption that all claims enjoy priority rights

from the filing date of the priority document.
If it later turns out that this is not correct, the document **D4** as cited in the International Search report will become relevant.

1. NOVELTY (Article 33(2) PCT):

The present application satisfies the criterion set forth in Article 33(2) PCT because the subject-matter of **claims 1-27** is **new** in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT):

The documents **D1** and **D2** disclose *3*-cyano-*quinoline* derivatives.
The 3-cyano-***pyridine*** compounds of the present independent **claim 1** are therefore **novel** over **D1** and **D2**.

The prior art **D3** relates to *2-amino*-3-cyano-pyridine compounds.
The ***2-unsubstituted***-3-cyano-pyridine compounds of the present independent **claim 1** are therefore also **novel** over **D3**.

2. INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT):

The present application also satisfies the criterion set forth in Article 33(3) PCT because the subject-matter of **claims 1-27** appears to involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT):

Document **D1** - which may be considered to represent the **closest prior art** - teaches (cf., claim 1) 3-cyano-*quinoline* derivatives which are said to have *protein tyrosine kinase*

inhibitory activity (see, for instance, the compound 6,7-Dimethoxy-4-(1H-indol-5-ylamino)-*quinoline*-3-carbonitrile of the example **150**).
These compounds are therefore useful e.g. in the treatment of inflammatory diseases (cf., page 4, lines 12-18 of **D1**) such as e.g. *rheumatoid arthritis* (cf., page 28, line 16 - page 29, line 7 of **D2**).

The correspondingly substituted compounds of the present independent **claim 1** (see, for instance, the compound 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(1H-indol-5-ylamino)-***pyridine***-3-carbonitrile of the present example **1**) **differ** from the said compounds of **D1** essentially in that they are e.g. *5-phenyl-**pyridine*** derivatives rather than *quinoline* derivatives.

In the light of **D1** the **problem** to be solved by the present application resides in the provision of <u>further</u> *protein kinase inhibitors*.

This problem has apparently been solved by the compounds of the present independent **claim 1** (see, the tested compounds according to the present table 21).

As the prior art does not suggest *protein kinase inhibitors* of the 5-(aryl or heteroaryl)-*pyridine*-3-carbonitrile type, the present solution (i.e., the compounds of the present independent **claim 1** may be regarded to involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

[While the document **D3** teaches *quinoline*-3-carbonitrile *as well as pyridine*-3-carbonitrile derivatives with *protein kinase inhibitory* activity, these compounds have to have an *amino* group at the *2-position* of the pyridine (or quinoline) ring.]

<u>3. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT):</u>

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2007/013954

The subject-matter of the present **claims 1-22, 26** and **27** concerns chemical *compounds*, chemical *processes*, (packaged) pharmaceutical *compositions*, a *process* for preparing a pharmaceutical composition, and the *use* of a chemical compound *for the manufacture* of a pharmaceutical composition and is therefore considered to be industrial applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

4. MISCELLANEOUS:

4.1. The documents **D1** - **D3** should have been cited (Rule 5.1(a)(ii) PCT).

4.2. The present claim 4 should comprise a reference to claims 1-***3*** (Article 6 PCT; clarity).
The same observation applies to claims 5 and 6 (which should comprise a reference to claims 1-***4*** and 1-***5***, respectively).

4.3. The passage of the present description referring to "*prodrugs*" (see, page 41, paragraph [0035]) creates an inconsistency between the claims and the description (there are no claims directed to "*prodrugs*"), thereby leading to a doubt concerning the extent of protection afforded by the claims (Article 6 PCT; clarity).
[As a precautionary measure it is however noted that the use of the expression "*prodrugs*" in the claims would not be acceptable because this expression would render the accordingly modified claims unclear in the sense of Article 6 PCT (as these expressions comprise no (clear) information concerning the *structure* of the accordingly defined compounds, these claims would be considered to be unclear *in scope*).]

4.4. The explanation of the terms
(i) "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "cycloalkyl", "cycloheteroalkyl", "aryl" and "heteroaryl" (cf., the pages 49-53 of the present description) - as far as their optional *substitution* is concerned - ,

(ii) "cycloalkyl" (cf., pages 50-51 of the present description) - as far as (i) cycloalkyl*alkyl* groups (such as e.g. cyclopropyl*methyl* or cyclohexyl*ethyl* groups) and (ii) *unsaturated* groups (i.e., cycloalk*en*yl and cycloalk*yn*yl) are concerned - , and

(iii) "aryl" (cf., page 52 of the present description) - as far as the fusion with (i) a *saturated* ring systems (e.g., an indanyl group which is attached via a *saturated* carbon atom) or (ii) a *heterocyclic* ring system (see, e.g. the presently mentioned benz*imidazolidinyl* or benz*dioxanyl* groups) - ,

does not correspond with the usual meaning of these terms (the person skilled in the art would not understand terms such as

(i) "alkyl" or "aryl" as also including *substituted* alkyl or aryl groups this explanation obviously relates to an aryl*oxy* group rather than an "aryl" group),

(ii) "cycloalkyl" as also including (i) cycloalkyl*alkyl* and *unsaturated* cycloalkyl groups, and

(iii) "aryl" groups as also including (i) *aliphatically* bound ring systems or (ii) *heterocyclic* ring system).

Accordingly, the aforesaid passages create further inconsistencies between the claims and the description, which also lead to a doubt concerning the extent of protection afforded by the claims, thus rendering the claims unclear (Article 6 PCT).

4.5. The statements on pages 41 (lines 23-24 and 31-32), 56 (lines 5-6), and 159 (paragraph [0255]) - concerning

(i) the incorporation of publications, and

(ii) the scope of the present invention,

are obviously irrelevant and unnecessary in the sense of Rule 9.1(iv) PCT.

000265

3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA

Campo

Las actuales enseñanzas se relacionan con 3-cianopiridinas sustituidas (también conocidas como nicotinonitrilos) que son capaces de inhibir proteínas quinasas. Las actuales enseñanzas también se relacionan con métodos para la preparación de las cianopiridinas sustituidas y sus métodos de uso. Por ejemplo, los compuestos de las actuales enseñanzas pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias tales como asma y artritis.

Introducción

Las proteínas quinasas son enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato de un trifosfato adenosina (ATP) a un residuo aminoácido (por ejemplo, tirosina, serina, treonina o histidina) sobre una proteína. La regulación de estas proteínas quinasas es esencial para el control de una amplia variedad de eventos celulares que incluyen proliferación y migración. Un gran número de enfermedades que incluyen varias enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes tal como asma, colitis, esclerosis múltiple, soriasis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, e inflamación de articulaciones, se asocia con eventos celulares anormales que son mediados por estas quinasas. *Ver, por ejemplo,* Salek- Ardakami, S. et al. (2004), *J. Immunology*, 173(10): 6440-47; Marsland, B. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200(2): 181-89; Tan, S, et al. (2006), *J. Immunology*, 176: 2872-79; Salek-

00265

Ardakami, S. et al. (2005), *J. Immunology*, 175(11): 7635-41; Anderson, K. ct al. (2006), *Autoimmunity*, 39(6): 469-78; Healy, A. et al. (2006), J. Immunology, 177(3): 1886-93; Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; and Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197(11): 1525-35.

Una clase de quinasas serina/threonina es la familia de proteína quinasa C (PKC). Este grupo de quinasas consiste de 10 miembros que comparten la secuencia y homología estructural. El PKC se divide en tres grupos e incluye las isoforma clásica, novedosa, y la atípica. La isoforma teta (PKCθ) es un miembro de la clase novedosa independientemente de calcio del PKC (Baicer, G. et al. (1993), *J. Biol. Chem.*, 268: 4997-5004). El PKCθ se expresa altamente en las células T (Mischak, H. et al. (1993), *FEBS Lett.*, 326: 51-5), con alguna expresión reportada en células madre (Liu, Y. et al. (2001), J. *Leukoc. Biol.*, 69: 831-40), células endoteliales (Mattila, P. et al. (1994), *Life Sci*, 55: 1253-60), y músculos esqueléticos (Baier, G. et al. (1994), *Eur. J. Biochem.*, 225: 195-203). Se ha mostrado que el PKCθ juega un papel esencial en la señalización mediada por el receptor de células T (TCR) (Tan, S.L. et al. (2003), *Biochem. J.*, 376: 545-52). Específicamente, se ha observado que inhibir la transducción de señal de PKCθ, como se demuestra con dos líneas de ratones transgénicos PKCθ independientes, resultará en defectos en la activación de la células T y la producción de interleuquina-2 (IL-2) (Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197: 1525-35). También se ha mostrado que ratones PKCθ deficientes muestran inflamación pulmonar deteriorada e hipersensibilidad de las vías áreas (AHR)

en un modelo de asma en murino dependiente de TH2, sin defectos en la depuración vírica y las funciones de la célula T citotóxicas dependientes de Th-1 (Berg-Brown, N.N. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 199: 743-52; Marsland, BJ. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200: 181-9). La respuesta de las células Th2 deterioradas resulta en niveles reducidos de interleuquina-4 (IL-4) e inmunoglobulina E (IgE), que contribuye al AHR y a la patofisiología inflamatoria.

También hay evidencia de que el PKCθ participa en la respuesta mediada por el receptor IgE (FceRI) de células madre (Liu, Y. et al. (2001), *J. Leukoc. Biol*, 69: 831-840). En células madre cultivados en humanos (HCMC), se ha demostrado que la actividad quinasa PKC localiza rápidamente (en menos de cinco minutos) a la membrana luego de reticulación FceRI (Kimata, M. et al. (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257(3): 895-900). Un estudio reciente que examina la activación *in Vitro* de las células madre de médula ósea (BMMC) derivados de ratones de PKCθ deficiente y tipo intacto muestran que luego de reticulación FceRI, el BMMC de ratones de PKCθ deficientes producen niveles reducidos de interleuquina-6 (IL-6), factor-alfa de necrosis de tumor (TNFα), e interleuquina-, 13 (IL-13) en comparación con BMMC de ratones tipo silvestre, lo que sugiere un papel potencial para el PKCθ en la producción de citoquina de células madre en adición a la activación de las células T (Ciarletta, A.B. et al. (2005), poster presentation at the 2005 American Thorasic Society International Conference).

000268

Otras quinasas serina/treonina incluyen aquellas de la ruta de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) que consiste de quinasas MAP (MAPK) (por ejemplo, erk) y las quinasas MAPK (MAPKK) (por ejemplo, mek y sus sustratos). Los miembros de la familia raf de residuos fosforilato quinasas en mek. Las quinasas dependientes de ciclina (cdks), incluyen cdc2/ciclina B, cdk2/ciclina A, cdk2/ciclina E y cdk4/ciclina D, y otras, son quinasas serina/treonina que regulan la división celular mamaria. quinasas serina/treonina adicionales incluyen las proteínas quinasas A y B. Estas quinasas, conocidas como PKA o proteína quinasa dependiente de AMP cíclica y PKB (Akt), juegan papeles clave en las rutas de transducción de señal.

Las tirosina quinasas (TK) se dividen en dos clases: el receptor de factor de crecimiento de transmembrana TK (RTK) y no transmembrana TK. Los factores de crecimiento, tal como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), unido al dominio extracelular de se socio RTK sobre la superficie celular que activa el RTK, inicia una cascada de transducción de señal que controla una amplia variedad de respuestas celulares. En adición al EGF, hay varios otros RTK que incluyen FGFR (el receptor para el factor de crecimiento de fibroblasto (FGF)); flk-1 (también conocido como KDR), y e flt-1 (los receptores para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)); y PDGFR (el receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)). Otros RTK incluyen tie-1 y tie-2, receptor de factor de estimulación de colonias, el receptor de factor de crecimiento nervioso y el receptor de factor de crecimiento similar a insulina. En adición, al RTK hay otra familia de TK denominada la proteína citoplásmica y el TK no

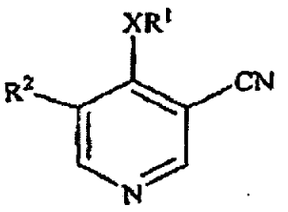
000269

receptor. La proteína citoplásmica TK tienen actividad de quinasa intrínseca, está presente en el citoplasma y el núcleo, y participa en diversas rutas de señalización. Existe un gran número de TK no receptores que incluyen Abl, Jak, Fak, Syk, Zap-70 y Csk, la familia Src de quinasas (SFK) que incluyen Src, Lck, Lyn, Fyn y otros.

Ciertos derivados piridina y pirimidina han sido registrados como inhibidores de quinasa. Estos compuestos difieren en la ubicación y naturaleza de los sustituyentes en varias posiciones cuando se compararon los compuestos de las actuales enseñanzas.

Resumen

Las actuales enseñanzas se relacionan con 3-cianopiridinas sustituidas de fórmula I:



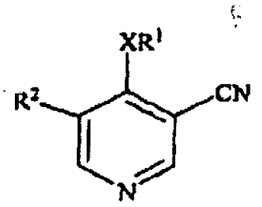
y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres, en donde R^1, R^2. y X se definen como se describe aquí.

Las actuales enseñanzas también se relacionan con composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la fórmula I (que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un aspecto de las actuales enseñanzas se relaciona con métodos para preparar

los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres. Las actuales enseñanzas también proporcionan métodos para utilizar los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres. En algunas modalidades, las actuales enseñanzas proporcionan métodos para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias, tales como asma, colitis, esclerosis múltiple, soriasis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, e inflamación de articulaciones, que incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o ésteres) a un mamífero que incluye un humano.

Descripción Detallada

Las actuales enseñanzas proporcionan los compuestos de la fórmula I:



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres, en donde:

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

000271

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

R^1 se selecciona de a) un grupo alquilo C_{1-10}, b) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, c) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, d) un grupo arilo policíclico C_{8-14}, y e) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 $-Y-R^4$;

R^2 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1 -4 grupos independientemente seleccionados de $-Y-R^4$ o $-O-Y-R^4$;

R^3, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) H, b) un grupo alquilo C_{1-10}, c) un grupo alquenilo C_{2-10}, d) un grupo alquinilo C_{2-10}, y e) un grupo haloalquilo C_{1-10};

R^4, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) halógeno, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) oxo, e) $-O-Y-R^5$, f) $-NR^6-Y-R^7$, g) $-N(O)R^6-Y-R^7$, h) $-S(O)_m-Y-R^5$, i) $-S(O)_mO-Y-R^5$, j) $-S(O)_mNR^6-Y-R^7$, k) $-C(O)-Y-R^5$, l) $-C(O)O-Y-R^5$, m) $-C(O)NR^6-Y-R^7$, n) $-C(S)NR^6-Y-R^7$, o) un grupo alquilo C_{1-10}, p) un grupo alquenilo C_{2-10}, q) un grupo alquinilo C_{2-10}, r) un grupo haloalquilo C_{1-10}, s) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, t) un grupo arilo C_{6-14}, u) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros,

000272

y v) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de o) - v) opcionalmente se sustituye con 1- 4 grupos -Y-R^8;

R^5, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) H, b) -C(O)R^9, c) -C(O)OR^9, d) un grupo alquilo C_{1-10}, e) un grupo alquenilo C_{2-10}, f) un grupo alquinilo C_{2-10}, g) un grupo haloalquilo C_{1-10}, h) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, i) un grupo arilo C_{6-14}, j) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y k) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de d) - k) opcionalmente se sustituye con 1-4 grupos -Y-R^8;

R^6 y R^7, en cada ocurrencia, independientemente se seleccionan de a) H, b) -O-Y-R^9, c) -$S(O)_m$-Y-R^9, d) -$S(O)_m$O-Y-R^9, e) -C(O)-Y-R^9, f) -C(O)O-Y-R^9, g) -C(O)NR^{10}-Y-R^{11}, h) -C(S)NR^{10}-Y-R^{11}, i) un grupo alquilo C_{1-10}, j) un grupo alquenilo C_{2-10}, k) un grupo alquinilo C_{2-10}, l) un grupo haloalquilo C_{1-10}, m) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, n) un grupo arilo C_{6-14}, o) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y p) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de i) - p) opcionalmente se sustituye con 1 - 4 grupos -Y-R^8;

R^8, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) halógeno, b) - CN, c) -NO_2, d) oxo, e) -O-Y-R^9, f) -NR^{10}-Y-R^{11}, g) -N(O)R^{10}-Y-R^{11}, h) -$S(O)_m$-Y-R^9, i) -$S(O)_m$O-Y-R^9, j) -$S(O)_m NR^{10}$-Y-R^{11}, k) -C(O)-Y-R^9, l) -C(O)O-Y-R^9, m) -C(O)NR^{10}-Y-R^{11}, n) -C(S)NR^{10}-Y-R^{11}, o) un grupo alquilo C_{1-10}, p) un grupo

003273

alquenilo C_{2-10}, q) un grupo alquinilo C_{2-10}, r) un grupo haloalquilo C_{1-10}, s) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, t) un grupo arilo C_{6-14}, u) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y v) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de o) - v) opcionalmente se sustituye con 1-4 grupos -Y-R^{12};

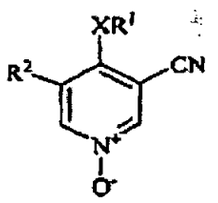
R^9, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) H, b) -C(O)-alquilo C_{1-10}, c) -C(O)OH, d) -C(O)O-alquilo C_{1-10}, e) un grupo alquilo C_{1-10}, f) un grupo alquenilo C_{2-10}, g) un grupo alquinilo C_{2-10}, h) un grupo haloalquilo C_{1-10}, i) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, j) un grupo arilo C_{6-14}, k) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y l) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo alquenilo C_{2-10}, el grupo alquinilo C_{2-10}, el grupo haloalquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente se sustituye con 1 -4 grupos -Y-R^{12};

R^{10} y R^{11}, en cada ocurrencia, independientemente se seleccionan de a) H, b) -OH, c) -SH, d) $-NH_2$, e) -NH-alquilo C_{1-10}, f) -N(alquilo $C_{1-10})_2$, g) $-S(O)_m$-alquilo C_{1-10}, h) $-S(O)_2OH$, i) $-S(O)_m$-Oalquilo C_{1-10}, j) -C(O)-alquilo C_{1-10}, k) -C(O)OH, l) -C(O)-Oalquilo C_{1-10}, m) $-C(O)NH_2$, n) -C(O)NH-alquilo C_{1-10}, o) -C(O)N(alquilo $C_{1-10})_2$, p) $-C(S)NH_2$, q) -C(S)NH-alquilo C_{1-10}, r) -C(S)N(alquilo $C_{1-10})_2$, s) un grupo alquilo C_{1-10}, t) un grupo alquenilo C_{2-10}, u) un grupo alquinilo C_{2-10}, v) un grupo alcoxi C_{1-10}, w) un grupo

haloalquilo C_{1-10}, x) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, y) un grupo arilo C_{6-14}, z) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y aa) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo alquenilo C_{2-10}, el grupo alquinilo C_{2-10}, el grupo alcoxi C_{1-10}, el grupo haloalquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente se sustituye con 1-4 grupos -Y-R^{12};

R^{12}, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) halógeno, b) -CN, c) $-NO_2$, d) oxo, e) -OH, f) $-NH_2$, g) -NH(alquilo C_{1-10}), h) -N(alquilo $C_{1-10})_2$, i) -SH, j) $-S(O)_m$-alquilo C_{1-10}, k) $-S(O)_2OH$, l) $-S(O)_m$-Oalquilo C_{1-10}, m) -C(O)-alquilo C_{1-10}, n) -C(O)OH, o) -C(O)-Oalquilo C_{1-10}, p) $-C(O)NH_2$, q) -C(O)NH-alquilo C_{1-10}, r) -C(O)N(alquilo $C_{1-10})_2$, s) $-C(S)NH_2$, t) -C(S)NH-alquilo C_{1-10}, u) -C(S)N(alquilo $C_{1-10})_2$, v) un grupo alquilo C_{1-10}, w) un grupo alquenilo C_{2-10}, x) un grupo alquinilo C_{2-10}, y) un grupo alcoxi C_{1-10}, z) un grupo haloalquilo C_{1-10}, aa) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, ab) un grupo arilo C_{6-14}, ac) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y ad) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros; y m es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, el anillo piridina se puede oxidar en el átomo de nitrógeno para proporcionar el N-óxido correspondiente que tiene la fórmula I':



I'

en donde R^1, R^2, y X son como se define aquí.

En algunas modalidades, X se puede seleccionar de $-NR^3-$ Y-, -O-Y-, y un enlace covalente. Por ejemplo, X se puede seleccionar de -NH-, $-N(CH_3)-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, -O-, y un enlace covalente. En modalidades particulares, X puede ser -NH-.

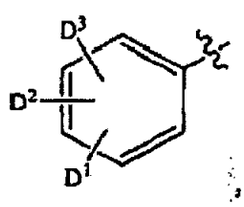
En ciertas modalidades, R^1 puede ser un grupo arilo policíclico C_{8-14} (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^4$, en donde Y y R^4 son como se define aquí. Por ejemplo, R^1 se puede seleccionar de un grupo bencimidazolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzodioxinilo, un grupo benzodioxanilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo bencisotiazolilo, un grupo benzo[c]isotiazolilo, un grupo benzo[c]tienilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo indazolilo, un grupo indenilo, un grupo indanilo, un grupo indolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo isoindolilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo naftilo, un grupo indolinilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo pirrolilo, un grupo quinolinilo, y un grupo tetrahidronaptalenilo, en donde

cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R^4, en donde Y y R^4 son como se define aquí. En modalidades particulares, R^1 puede ser un grupo indolilo o un grupo pirrolopiridinilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R^4, en donde Y y R^4 son como se define aquí. Por ejemplo, R^1 puede ser un grupo 1*H*-indol-4-ilo, un grupo 1*H*-indol-5-ilo, un grupo 1H-indol-6-ilo, o un grupo 1*H*-indol-7-ilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de un halógeno, un grupo alquilo C_{1-4}, y un grupo alcoxi C_{1-4}.

En otras modalidades, R^1 puede ser un grupo cicloalquilo C_{3-14} o un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R^4, en donde Y y R^4 son como se define aquí. Por ejemplo, R^1 se puede seleccionar de un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, y un grupo tiomorfolinilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos -Y-R^4, en donde Y y R^4 son como se define aquí. En algunas modalidades, Y, en cada ocurrencia, puede ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente, y R^4, en cada ocurrencia, puede ser independientemente $-(CH_2)_n-NR^6-Y-R^7$ o un grupo alquilo C_{1-4}, en donde n puede ser 0, 1, 2, 3, o 4, y Y, R^6, y R^7 son como se define aquí.

000277

En algunas modalidades, R^2 se puede seleccionar de un grupo fenilo, un grupo arilo C_{8-14}, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de $-Y-R^4$ y $-O-Y-R^4$, en donde Y y R^4 son como se define aquí. Por ejemplo, R^2 se puede seleccionar de un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo indolilo, un grupo benzodioxinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzodioxanilo, un grupo dibenzofuranilo, un grupo dibenzotienilo, un grupo benzoindolilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo isoxazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo naftilo, un grupo imidazolilo, y un grupo pirrolilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de $-Y-R^4$ o $-O-Y-R^4$, en donde Y y R^4 son como se define aquí. En ciertas modalidades, R^2 puede ser



en donde D^1, D^2, y D^3 pueden ser independientemente H, un grupo $-Y-R^4$, o un grupo $-O-Y-R^4$, en donde Y y R^4 son como se define aquí.

Por ejemplo, por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 puede ser un grupo $-Y-R^4$ o un grupo $-O-Y-R^4$, en donde Y, en cada ocurrencia, puede

001278

ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente, y R^4, en cada ocurrencia, se puede seleccionar independientemente de un halógeno, -CN, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)-Y-R^5$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo haloalquilo C_{1-10},, un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo haloalquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y, R^5, R^6, R^7, y R^8 son como se define aquí.

En ciertas modalidades, por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 puede ser un grupo $-O-(CH_2)_n-R^4$, en donde n, en cada ocurrencia, pueden ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4, y R^4, en cada ocurrencia, se puede seleccionar independientemente de F, Cl, Br, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y, R^5, R^6, R^7, y R^8 son como se define aquí. En modalidades particulares, por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 pueden ser $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ o un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros $-O-(CH_2)_n$, en donde el grupo cicloheteroalquilo de 3-14

00 278

miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y, R^6, R^7, y R^8 son como se define aquí, y n, en cada ocurrencia, pueden ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 puede ser $-(CH_2)_n NR^6-Y-R^7$ o un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros-$(CH_2)_n$, en donde el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, Y, R^6, R^7, y R^8 son como se define aquí, y n, en cada ocurrencia, pueden ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En modalidades en donde por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 puede ser un grupo $-O-(CH_2)_n NR^6-Y-R^7$ o un grupo $-(CH_2)_n NR^6-Y-R^7$, el grupo $-O-(CH_2)_n NR^6-Y-R^7$ y el grupo $-(CH_2)_n NR^6-Y-R^7$ puede ser $-O-(CH_2)_n NH-Y-R^7$ o $-O-(CH_2)_n N(CH_3)-Y-R^7$, y $-(CH_2)_n NH-Y-R^7$ o $-(CH_2)_n N(CH_3)-Y-R^7$, respectivamente, en donde Y, en cada ocurrencia, puede ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente, y R^7, en cada ocurrencia, se puede seleccionar independientemente de $-O-Y-R^9$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en donde Y y R^{12} son como se define aquí. Por ejemplo, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros se puede seleccionar de un grupo ciclopentilo,

00237

un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo furilo, un grupo imidazolilo, y un grupo piridinilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en donde Y y R^{12} son como se define aquí.

En modalidades en donde por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 puede ser un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros-$O-(CH_2)_n$ o un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros-$(CH_2)_n$, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros se puede seleccionar de un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, y un grupo tiomorfolinilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y y R^8 son como se define aquí. Por ejemplo, Y, en cada ocurrencia, puede ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente, y R^8, en cada ocurrencia, puede ser independientemente un grupo oxo, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en donde Y y R^{12} son como se define aquí. Por ejemplo, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el

grupo heteroarilo de 5-14 miembros se puede seleccionar de un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo furilo, un grupo imidazolilo, y un grupo piridinilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en donde Y y R^{12} son como se define aquí.

Alternativamente o concurrentemente, por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 se puede seleccionar de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, un grupo alquilo C_{1-10}, y un grupo haloalquilo C_{1-10}, en donde Y, R^5, R^6, y R^7 son como se define aquí.

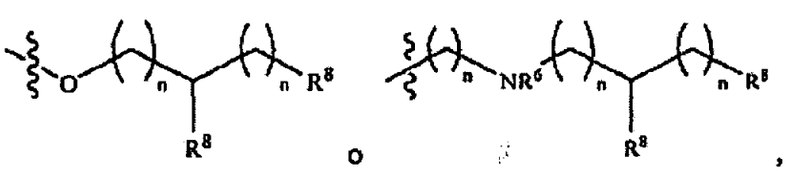
En algunas modalidades, por lo menos dos de D^1, D^2, y D^3 pueden ser grupos $-O-(CH_2)_n-R^4$, en donde n, en cada ocurrencia, pueden ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4, y R^4, en cada ocurrencia, se puede seleccionar independientemente de F, Cl, Br, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1 -4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y, R^5, R^6, R^7, y R^8 son como se define aquí.

000282

En ciertas modalidades, por lo menos dos de D^1, D^2, y D^3 pueden ser independientemente un grupo $-O-CH_3$ o un grupo $-O-(CH_2)_n-O-Y-R^5$, en donde Y y R^5 son como se define aquí, y n, en cada ocurrencia, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4. En ciertas modalidades, dos de D^1, D^2, y D^3 pueden ser grupos $-O-CH_3$. En otras modalidades, dos de D^1, D^2, y D^3 pueden ser grupos $-O-(CH_2)_n-O-Y-R^5$ o alternativamente, un grupo $-O-CH_3$ y un grupo $-O-(CH_2)_n-O-Y-R^5$, en donde Y y R^5 son como se define aquí, y n, en cada ocurrencia, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En ciertas modalidades, por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 puede ser $-O-CH_3$, y por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 puede ser un grupo $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ o un grupo $-O-(CH_2)_n$-cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en donde el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y, R^6, R^7, y R^8 son como se define aquí, y n, en cada ocurrencia, puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, uno de D^1, D^2, y D^3 puede ser



en donde R^8, en cada ocurrencia, se puede seleccionar independientemente de $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, un grupo arilo C_{6-14}, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en donde Y, R^9, R^{10}, R^{11}, y R^{12} son como se define aquí, y n, en cada ocurrencia, pueden ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

00283

En ciertas modalidades, por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 puede ser un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y y R^8 son como se define aquí. Por ejemplo, por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 se puede seleccionar de un grupo benzotienilo, un grupo benzofurilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirrolilo, y un grupo tienilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1 -4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y y R^8 son como se define aquí. En modalidades particulares, Y, en cada ocurrencia, puede ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} o un enlace covalente, y R^8 se puede seleccionar independientemente de un halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_2-Y-R^9$, $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$, y un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-4}, en donde Y, R^9. R^{10}, y R^{11} son como se define aquí.

En otras modalidades, R^2 puede ser un grupo arilo bicíclico C_{8-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de grupos $-Y-R^4$ y grupos $-O-Y-R^4$, en donde Y y R^4 son como se define aquí.

En modalidades particulares, R^2 se puede seleccionar de un grupo benzotienilo, un grupo benzofurilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo

tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo indolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzodioxanilo, y un grupo dibenzofuranilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1 -4 grupos independientemente seleccionados de un grupo $-(CH_2)_n-R^4$ y un grupo $-O-(CH_2)_n-R^4$, en donde n, en cada ocurrencia, pueden ser independientemente 0, 1, 2, 3, o 4, y R^4, en cada ocurrencia, puede ser independientemente $-NR^6-Y-R^7$ o un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y, R^6, R^7 y R^8 son como se define aquí.

Por ejemplo, R^4 puede ser $-O-(CH_2)_nNH-Y-R^7$, $-O-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, $-(CH_2)nNH-Y-R^7$, o $-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, en donde Y, en cada ocurrencia, puede ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente, y R^7, en cada ocurrencia, se puede seleccionar independientemente de $-O-Y-R^9$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de el grupo alquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en donde Y y R^{12} son como se define aquí. En modalidades particulares, R^7 puede ser un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros seleccionado de un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un

grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo furilo, un grupo imidazolilo, y un grupo piridinilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en donde Y y R^{12} son como se define aquí.

Alternativamente, R^4 puede ser un grupo $-O-(CH_2)_n-$cicloheteroalquilo de 3-14 miembros o un grupo $-(CH_2)_n-$cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en donde el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros se puede seleccionar de un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, y un grupo tiomorfolinilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^8$, en donde Y y R^8 son como se define aquí. Por ejemplo, Y, en cada ocurrencia, puede ser independientemente un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente, y R^8, en cada ocurrencia, puede ser independientemente un grupo oxo, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros puede ser opcionalmente sustituido con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$, en donde Y y R^{12} son como se define aquí. Por ejemplo, R^8 puede ser un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros seleccionado de un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un

000256

grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo furilo, un grupo imidazolilo, y un grupo piridinilo, en donde cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido con 1- 4 grupos -Y-R^{12}, en donde Y y R^{12} son como se define aquí.

Los compuestos de las actuales enseñanzas incluyen los compuestos presentados en la Tabla 1 adelante.

TABLA 1

Compuesto	Nombre
101	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
102	4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
103	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(isoquinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo
104	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo
105	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaptalen-1-ilamino)nicotinonitrilo
106	4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
107	4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
108	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo
109	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
110	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
111	4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
112	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-naftilamino)nicotinonitrilo
113	5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
114	5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
115	5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
116	5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
117	5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
118	5-(4'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
119	5-(4'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
120	N-{3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-il}acetamida
121	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-4-ilfenil)nicotinonitrilo
122	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida
123	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida
124	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(1H-pirrol-3-il)fenil]nicotinonitrilo
125	5-(2-bromofenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
126	5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo

000288

Compuesto	Nombre
127	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo
128	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo
129	5-(2'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
130	5-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
131	5-(4'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
132	5-(3'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
133	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-3-carboxílico
134	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico
135	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico
136	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo
137	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-3-ilfenil)nicotinonitrilo
138	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-pirimidin-2-ilfenil)nicotinonitrilo
139	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(4-metil-2-tienil)fenil]nicotinonitrilo
140	5-[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
141	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo
142	5-[3-(3-furil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
143	5-(2'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
144	5-(3'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
145	5-(4'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
146	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[2-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo
147	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo
148	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida
149	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil) bifenil-3-il]nicotinonitrilo

000289

Compuesto	Nombre
150	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
151	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrilo
152	N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]fenil}acetamida
153	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
154	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
155	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
156	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
157	5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
158	4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
159	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
160	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
161	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
162	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
163	5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
164	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
165	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
166	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo
167	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
168	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
169	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
170	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
171	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
172	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo

000290

Compuesto	Nombre
173	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
174	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
175	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
176	5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}fenil)-4-(1H-indo 1-5-ilamino)nicotinonitrilo
177	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{2-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
178	5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
179	5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
180	5-{3-[2-(diisopropilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H -indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
181	5-{3-[2-(benzilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indo 1-5-ilamino)nicotinonitrilo
182	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-metoxietil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
183	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(5-metil-1,3, 4-tiadiazol-2-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
184	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il) metil]-2-tienil}fenil)nicotinonitrilo
185	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-tienil]fenil}nicotinonitrilo
186	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-tienil]fenil}nicotinonitrilo
187	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
188	5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
189	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tienil)fenil] nicotinonitrilo
190	5-(4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
191	5-(3'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
192	5'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentil-2'-metoxibifenil-4-carboxamida
193	5-(2'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo

009291

Compuesto	Nombre
194	5-[3-(benziloxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
195	5-[4-(benziloxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
196	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida
197	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida
198	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(1-etilpropil)bifenil-4-carboxamida
199	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)bifenil-4-carboxamida
200	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)bifenil-4-carboxamida
201	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopropilbifenil-4-carboxamida
202	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclohexilbifenil-4-carboxamida
203	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bifenil-4-carboxamida
204	N-benzil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-y l]bifenil-4-carboxamida
205	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil) bifenil-3-il]nicotinonitrilo
206	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo
207	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4'-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bifenil-3-il}nicotinonitrilo
208	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-3-carboxamida
209	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida
210	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(3-hidroxipropil)bifenil-4-carboxamida
211	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-[2-(metilamino)etil]bifenil-4-carboxamida
212	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida
213	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)bifenil-4-carboxamida
214	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-4-ilmetil)bifenil-4-carboxamida
215	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida

000292

Compuesto	Nombre
216	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)bifenil-4-carboxamida
217	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
218	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
219	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1H-indol-5-il(metil)amino]nicotinonitrilo
220	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-iloxi)nicotinonitrilo
221	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-il)nicotinonitrilo
222	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
223	5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
224	5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
225	5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
226	5-(4-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
227	5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
228	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
229	5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
230	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
231	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
232	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
233	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tiomorfolin-4 -iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
234	5-{3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
235	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo

000293

Compuesto	Nombre
236	5-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-in dol-5-ilamino)nicotinonitrilo
237	5-(3-{2-[bis(2-hidroxietil)amino]etoxi}-4-metoxifeni l)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
238	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil }-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
239	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
240	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
241	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
242	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
243	5-{3-[2-(ciclopentilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H -indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
244	5-{3-[2-(ciclohexilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
245	5-(3-{2-[(2-furilmetil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4 -(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
246	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
247	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
248	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
249	5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
250	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
251	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-2-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
252	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo

000297

Compuesto	Nombre
253	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-4-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
254	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
255	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(metilsulfonil)fenil]nicotinonitrilo
256	N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanesulfonamida
257	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-fenilnicotinonitrilo
258	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-tienil)nicotinonitrilo
259	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo
260	5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
261	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo
262	5-(3-furil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
263	5-(1H-indol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
264	5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(1H-indol-5-ilami no)nicotinonitrilo
265	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo
266	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)nicotinonitrilo
267	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-tienil)nicotinonitrilo
268	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
269	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
270	5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
271	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
272	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{5-[(prop-2-yn-1-ilamino)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo
273	5-{5-[(butilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol -4-ilamino)nicotinonitrilo
274	5-(5-{[(2-hidroxietil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
275	5-(5-{[(3-hidroxipropil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) -4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo

Compuesto	Nombre
276	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(3-metoxipropil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
277	5-(5-{[(4-hidroxibutil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
278	5-{5-[(ciclopropilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H -indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
279	5-(5-{[(ciclopropilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-y l)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
280	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
281	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
282	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(2-morfolin-4-iletil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
283	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
284	5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
285	5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
286	5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indo l-4-ilamino)nicotinonitrilo
287	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(2-feniletil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
288	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-2-ilmetil)amino] metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
289	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-3-ilmetil)amino] metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
290	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-4-ilmetil)amino] metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo
291	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(piridin-3-ilamino)nicotinonitrilo
292	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo
293	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-6-ilamino)nicotinonitrilo

Compuesto	Nombre
294	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo
295	4-(1H-indazol-5-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo
296	4-(1H-indazol-6-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo
297	4-[(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)amino]-5-(3-metoxifenil) nicotinonitrilo
298	5-(3-bromofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
299	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
300	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
301	5-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
302	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil }-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
303	5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
304	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo
305	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-etil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrilo
306	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5 -il)amino]nicotinonitrilo
307	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
308	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida
309	3'-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3 -il}-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida
310	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]nicotinonitrilo
311	5-(3-cianofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
312	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzamida
313	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenesulfonamida

Compuesto	Nombre
314	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida
315	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
316	2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenesulfonamida
317	N-{4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanesulfonamida
318	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
319	5-dibenzo[b,d]furan-4-il-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
320	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1 H-indol-3-il}nicotinonitrilo
322	5-(1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
323	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo
324	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo
325	5-(1H-indol-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
326	4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenesulfonamida
327	ácido 3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzoico
328	5-[3-(aminometil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
329	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4 -il)amino]nicotinonitrilo
330	4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)benzamida
331	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
332	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
333	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
334	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
335	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
336	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(5-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo

Compuesto	Nombre
337	5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
338	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo
339	5-[3-(2-{[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino}etoxi)-4-meth oxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
340	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
341	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo
342	5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
343	5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil} -4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
344	5-(3-metoxi-4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
345	5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil}-4-[(4-me til-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
346	5-(3-bromofenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo
347	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
348	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
349	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo
350	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
351	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
352	5-(1-benzofuran-3-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
353	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
354	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
355	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
356	6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(1H-indol-4-ilamino)-3 ,3'-bipiridin-5-carbonitrilo

Compuesto	Nombre
357	6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
358	5-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
359	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo
360	N-({2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-1-benzotien-5-il}metil)-b-alaninamida
361	4-(1H-indol-4-ilamino)-6'-[(2-morfolin-4-iletil)amin o]-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
362	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-[(2-morfolin-4-y letil)amino]-3,3' bipiridino-5carbonitrilo
363	5-{2-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
364	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-morfolin-4 -ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
365	5-[3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}etoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
366	5-(3-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}fenil)-4-(1H-ind ol-4-ilamino)nicotinonitrilo
367	5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
368	5-{4-[2-(4-butilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
369	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
370	5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1 H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
371	5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
372	5-[4-(2-cloroetoxi)-3-metoxifenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
373	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo
374	5-(4-hidroxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
375	5-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo

Compuesto	Nombre
376	5-[3-metoxi-4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
377	5-{3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil} -4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
378	5-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
379	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo
380	5-(2,3-diclorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrilo
381	5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
382	5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
383	5-(5-{[(2-hidroxietil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
384	5-(5-{[(3-hidroxipropil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il) -4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
385	5-(5-{[(2,3-dihidroxipropil)amino]metil}-1-benzofuran-2 -il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
386	5-(5-{[(2,3-dihidroxipropil)(metil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
387	5-{5-[(ciclohexilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
388	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
389	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
390	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(2-pirrolidin-1 -iletil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo
391	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-({[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}metil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
392	5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofu ran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
393	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo

000391

Compuesto	Nombre
394	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-benzofuran-2-y l]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
395	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
396	5-[5-({4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}metil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
397	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
398	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo
399	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo
400	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo
401	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo
402	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo
403	5-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
404	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil}nicotinonitrilo
405	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil}nicotinonitrilo
406	5-{5-[(dietilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
407	5-{5-[(dibutilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
408	5-{5-[(benzilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
409	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(3-fenilpropil)amino]metil}-2-furil)nicotinonitrilo
410	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo
411	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo

Compuesto	Nombre
412	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
413	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
414	5-(4-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
415	5-(4-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
416	5-(4-{2-[(2-etoxietil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
417	5-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
418	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
419	5-{4-[2-(benzilamino)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indo 1-5-il)amino]nicotinonitrilo
420	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
421	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo
422	5-(4-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
423	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
424	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-morfolin-4 -ilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
425	5-{4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
426	5-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4 -metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
427	5-(4-{2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi}fenil) -4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
428	5-[4-(2-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo

000313

Compuesto	Nombre
429	5-[4-(2-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
430	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
431	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
432	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
433	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
434	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo
435	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
436	5-(5-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil}-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
437	5-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
438	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
439	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino}nicotinonitrilo
440	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}nicotinonitrilo
441	4-({[trans-4-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
442	4-{[(trans-4-aminociclohexil)metil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
443	4-({[cis-3-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
444	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-piperidin-4-iletil)amino] nicotinonitrilo
445	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]nicotinonitrilo
446	4-[(cis-4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrilo
447	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]amino}nicotinonitrilo

000374

Compuesto	Nombre
448	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}nicotinonitrilo
449	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo
450	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo
451	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo
452	5-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
453	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2'-(morfolin-4-ilmetil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo
454	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo
455	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo
456	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo
457	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
458	5-(4-{[(2R)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo
459	5-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
460	5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
461	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
462	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
463	5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrilo
464	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}nicotinonitrilo
465	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
466	5-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo

Compuesto	Nombre
467	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridin-5-ca rbonitrilo
468	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}nicotinonitrilo
469	2'-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridin-5-carbonitrilo
470	5-{2-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
471	2'-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
472	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}nicotinonitrilo
473	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo
474	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo
475	5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
477	5-[3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol -5-il)amino]nicotinonitrilo
478	5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
481	5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
482	5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
483	5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
484	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
485	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
486	5-{5-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
487	5-{5-[(1,1-dióxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
488	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)nicotinonitrilo
489	5-(5-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo

000316

Compuesto	Nombre
490	5-[4-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
491	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo
492	4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo
494	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
495	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
496	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
497	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
498	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
499	5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
500	5-{5-[(dietilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
501	5-[3-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
502	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo
503	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil}nicotinonitrilo
504	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo
505	5-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
506	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
507	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-morfolin-4-il-3, 3'-bipiridino-5-carbonitrilo
508	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-piperidin-1-il-3, 3'-bipiridino-5-carbonitrilo
509	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo
510	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo

030337

Compuesto	Nombre
511	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo
512	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo
513	5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-[(4-metil-1H-indo l-5-il)amino]nicotinonitrilo
514	5-(1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
515	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
516	5-(5-formil-3-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrilo
517	5-(4-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
518	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tienil}nicotinonitrilo
519	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
520	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
521	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo
522	4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4 -dimetoxifenil)nicotinonitrilo
523	1-óxido 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
524	4-[(trans-4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo
525	1-butil-3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)urea
526	metil (4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)carbamato
527	benzil (4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2 -fluorofenil) carbamato
528	4-metoxibenzil (4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato
529	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metillpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo

Compuesto	Nombre
530	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino]nicotinonitrilo
531	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
532	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1 -benzofuran-2-il)nicotinonitrilo
533	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-in dol-5-il)amino]nicotinonitrilo
534	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
535	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
536	terc-butil 4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazino-1-carboxilato
537	5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
538	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo
539	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}nicotinonitrilo
540	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
541	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)nicotinonitrilo
542	5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
543	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-4-il)nicotinonitrilo
544	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-7-ilamino)nicotinonitrilo
545	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metoxi-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
546	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fluoro-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
547	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
548	terc-butil 4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazino-1 -carboxilato
549	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo

000319

Compuesto	Nombre
550	5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
551	5-(5-formil-2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
552	5-{2-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
553	5-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
554	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metil-4-óxidopiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
555	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
556	ácido 3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}benzoico
557	5-(2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
558	5-(3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
559	5-(4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
560	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-fenilnicotinonitrilo
561	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-tienil)nicotinonitrilo
562	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3-tienil)nicotinonitrilo
563	5-(3-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
564	5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
565	4'-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo
566	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3 -il}fenil)-3-ciclopropilurea
567	1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3 -il}fenil)-3-metilurea
568	3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3 -il}fenil)-1,1-dimetilurea
569	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)morfolino-4-carboxamida
570	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-nitrofenil)nicotinonitrilo

Compuesto	Nombre
571	5-(4-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
572	5-(3-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
573	5-(2-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
574	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
575	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
576	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida
577	N-(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida
578	N-(3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida
579	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-2-metilpropanamida
580	4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-N-metilbenzamida
581	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-naftil)nicotinonitrilo
582	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-naftil)nicotinonitrilo
583	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)nicotinonitrilo
584	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1H-pirazol-4-il)nicotinonitrilo
585	5-(1-benzotiofen-3-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
586	5-(1-metil-1H-indol-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
587	5-(1H-indol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
588	5-(1H-indol-6-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
589	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-quinolin-3-ilnicotinonitrilo
590	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-quinolin-8-ilnicotinonitrilo
591	5-(1-benzofuran-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
592	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(quinolin-5-il)nicotinonitrilo
593	5-(dibenzo[b,d]tiofen-3-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo

000311

Compuesto	Nombre
594	5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
595	5-(1H-indol-4-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo
596	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
597	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
598	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo
599	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1-
	benzofuran-2-il]nicotinonitrilo
600	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(piperazin-1-
	il)metil]fenil}nicotinonitrilo
601	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo
602	4-(2,4-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
603	5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil}-4-[(2,4-dimetil-1H-
	indol-5-il)amino]nicotinonitrilo
604	4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
605	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo
606	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((4-metilpiperazin -1-il)metil)-3,4'-bipiridino-5-carbonitrilo
607	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((piperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridino-5-carbonitrilo
608	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-((4-metilpiperazin -1-il)metil)-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo
609	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(morfolinometil)-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo
610	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo

003512

Compuesto	Nombre
611	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo
612	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-(morfolinometil)-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo
613	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo
614	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-(morfolinometil)-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo
615	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-((4-metilpiperazin -1-il)metil)-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo
616	4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-4-((piperazin-1-il)me til)-2,3'-bipiridino-5'-carbonitrilo
617	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((4-metilpiperazin -1-il)metil)-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
618	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
619	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
620	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
621	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
622	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridino-5-carbonitrilo
623	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinonitrilo
624	4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinonitrilo
625	4-({[cis-4-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, que pueden tener un grupo funcional acídico, se pueden formar utilizando bases orgánicas e inorgánicas. Las sales mono y polianiónicas se contemplan, dependiendo del número de hidrógenos

000513

acídicos disponibles para la desprotonación. Las sales adecuadas formadas con bases incluyen sales de metal, tal como sales de metal álcali o metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, o magnesio; sales de amonio y sales de amina orgánica, tal como aquellas formadas con morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri alquilamina inferior (por ejemplo, etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina), o a mono-, di-, o trihidroxi alquilamina inferior (por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina). Ejemplos no limitantes específicos de bases inorgánicas incluyen $NaHCO_3$, Na_2CO_3, $KHCO_3$, K_2CO_3, Cs_2CO_3, LiOH, NaOH, KOH, NaH_2PO_4, Na_2HPO_4, y Na_3PO_4. También se pueden formar las sales internas. De forma similar, cuando un compuesto descrito aquí contiene un grupo funcional básico, las sales se pueden formar utilizando ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, las sales se pueden formar a partir de los siguientes ácidos: acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, dicloroacético, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalenosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, y toluenosulfónico, así como también otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos .

Los ésteres de los compuestos de la fórmula I pueden incluir varios ésteres farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica que se pueden metabolizar en la forma de ácido libre (por ejemplo, una forma de ácido carboxílico libre) en un mamífero.

00031

Ejemplos de tales ésteres incluyen ésteres alquilo (por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono), ésteres cicloalquilo (por ejemplo, de 3-10 átomos de carbono), ésteres arilo (por ejemplo, de 6-14 átomos de carbono, que incluye de 6-10 átomos de carbono), y análogos heterocíclicos de estos (por ejemplo, de 3-14 átomos en el anillo, 1-3 los cuales se pueden seleccionar a partir de heteroátomos de oxígeno, nitrógeno, y azufre), en donde el residuo de alcohol puede incluir sustituyentes adicionales. En algunas modalidades, ésteres de los compuestos descritos aquí pueden ser Ésteres alquilo C_{1-10}, tal como ésteres de metilo, ésteres de etilo, ésteres de propilo, ésteres de isopropilo, ésteres de butilo, ésteres de isobutilo, ésteres de t-butilo, ésteres de pentilo, ésteres de isopentilo, ésteres de neopentilo, y ésteres de hexilo; ésteres de cicloalquilo C_{3-10}, tal como cicloésteres de propilo, ciclopropilésteres de metilo, cicloésteres de butilo, cicloésteres de pentilo, y ésteres de ciclohexilo; o ésteres arilo, tal como ésteres de fenilo, ésteres de bencilo, y ésteres de tolilo.

También se proporciona de acuerdo con las actuales enseñanzas son prodrogas de los compuestos descritos aquí. Como se utiliza aquí, "prodroga" se refiere a un grupo funcional que produce, genera o libera un compuesto de las actuales enseñanzas cuando se administra a un sujeto mamífero. Las Prodrogas se pueden preparar al modificar los grupos funcionales presentes en los compuestos en tal una forma que las modificaciones se clivan, mediante la manipulación de rutina o in vivo, de los compuestos parientes. Ejemplos de prodrogas incluyen los compuestos según se describe aquí que contienen uno o más grupos funcionales moleculares

00315

unidos a un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo del compuesto, y que cuando se administra a un sujeto mamífero, se cliva in vivo para formar el grupo hidroxilo libre, amino, sulfhidrilo, o carboxilo, respectivamente. Ejemplos de prodrogas pueden incluir acetato, formato, y benzoato derivados de alcohol y amina los grupos funcionales en los compuestos de las actuales enseñanzas. La preparación y uso de las prodrogas se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cuyas descripciones totales se incorporan aquí como referencia para todos los propósitos.

Las actuales enseñanzas también proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto descrito aquí y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes, o diluyentes. Ejemplos de tales portadores son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos farmacéuticamente aceptables, tal como, por ejemplo, aquellos descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000), cuya descripción entera se incorpora aquí como referencia para todos los propósitos. Como se utiliza aquí, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para uso en aplicaciones farmacéuticas de una perspectiva toxicológica y no interactúa adversamente con el ingrediente activo. De acuerdo con esto, los portadores

000316

farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y son biológicamente aceptables. Los ingredientes activos complementarios pueden también ser incorporados por las composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de las actuales enseñanzas pueden ser útiles para tratar una afección patológica o trastorno en un mamífero, por ejemplo, un humano. Como se utiliza aquí, "tratar" se refiere a aliviar parcialmente o completamente y/o mejorar la afección y/o los síntomas de esta. Las actuales enseñanzas de acuerdo con esto incluyen un método para proporcionar a un mamífero una composición farmacéutica que incluye un compuesto de las actuales enseñanzas en combinación o asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de las actuales enseñanzas se pueden administrar solos o en combinación con otros compuestos terapéuticamente efectivos o terapias para el tratamiento de una afección patológica o trastorno. Como se utiliza aquí, "terapéuticamente efectivo" se refiere a una sustancia o una cantidad que elicita una actividad o efecto biológicamente deseable.

Las actuales enseñanzas también incluyen uso de los compuestos descritos aquí como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento de una afección patológica o trastorno mediado por una proteína quinasa tal como la proteína quinasa C (PKC) y su isoforma teta (PKCθ). La afección patológica o trastorno puede incluir enfermedades antiinflamatorias y enfermedades autoinmunes tales como asma, colitis, esclerosis múltiple, soriasis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, e inflamación de

000317

articulaciones. De acuerdo con esto, las actuales enseñanzas proporcionan adicionalmente métodos para tratar estas afecciones patológicas y trastornos utilizando los compuestos descritos aquí. En algunas modalidades, los métodos incluyen identificar un mamífero que tiene una afección patológica o trastorno mediado por una proteína quinasa tal como PKC y PKCθ, y proporcionar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto según se describe aquí. En algunas modalidades, el método incluye administrar a un mamífero una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito aquí en combinación o asocio con un portador farmacéuticamente aceptable.

Las actuales enseñanzas incluyen adicionalmente el uso de los compuestos descritos aquí como sustancias terapéuticas activas para la prevención y/o inhibición de la afección patológica o trastorno listado anteriormente. De acuerdo con esto, las actuales enseñanzas proporcionan adicionalmente métodos para prevenir y/o inhibir estas afecciones patológicas y trastornos utilizando los compuestos descritos aquí. En algunas modalidades, los métodos incluyen identificar un mamífero que tiene una afección patológica o trastorno mediado por una proteína quinasa tal como PKC y PKCθ, y proporcionar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto según se describe aquí. En algunas modalidades, el método incluye administrar a un mamífero una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito aquí en combinación o asocio con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de las actuales enseñanzas se pueden administrar

000318

oralmente o parenteralmente, solos o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir uno o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, llenadores, aglutinantes, ayudas de compresión, ligadores o agentes desintegrantes de comprimido, o materiales encapsulantes. Los compuestos se pueden formular en la forma convencional, por ejemplo, en una forma similar a la que se utiliza para agentes antiinflamatorios conocidos. Las formulaciones orales que contienen un compuesto activo descrito aquí pueden incluir cualquier forma oral utilizada convencionalmente, que incluye comprimidos, cápsulas, formas bucales, troches, lozenges y líquidos orales, suspensiones o soluciones. En los polvos, el portador puede ser un sólido finamente dividido, que es una mezcla con un compuesto activo finamente dividido. En los comprimidos, un compuesto activo se puede mezclar con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactadas en la forma y tamaño deseado. Los polvos y comprimidos pueden contener hasta 99% del compuesto activo.

Las cápsulas pueden contener mezclas de compuestos activos con llenadores inertes y/o diluyentes tal como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes endulzantes artificiales, celulosas en polvo (por ejemplo, celulosa cristalina y microcristalina), harinas, gelatinas, gomas, y similares.

Las formulaciones de comprimido útiles se pueden hacer mediante

000319

compresión convencional, métodos de granulación húmeda o granulación seca y utilizar diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes de unión, lubricantes, desintegrantes, agentes que modifican la superficie (que incluye tensoactivos), agentes de suspensión o estabilizantes, que incluye estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, goma acacia, goma xantano, citrato de sodio, complejos de silicato, carbonato de calcio, glicina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, ceras de baja fusión, y resinas de intercambio de ión. Los agentes preferidos que modifican la superficie incluyen agentes aniónicos y no iónicos que modifican la superficie. Los ejemplos de agentes representativos que modifican la superficie incluyen poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetostearilo, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicona coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de aluminio magnesio, y trietanolamina. Las formulaciones orales aquí pueden utilizar formulaciones de liberación en el tiempo o retraso estándar para alterar la absorción de los compuestos activos. La formulación oral puede también comprender un compuesto según se describe aquí en el agua o el jugo de fruta, que contiene los solubilizantes apropiados o emulsificantes según se necesite.

Los portadores líquidos se pueden ser en preparar soluciones,

suspensiones, emulsiones, jarabes, elíxires, y para suministro inhalado. Un compuesto descrito aquí se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, o una mezcla de ambos, o aceites farmacéuticamente aceptables o grasas. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente adecuados tales como solubilizantes, emulsificantes, amortiguadores, conservantes, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de la viscosidad, estabilizantes, y osmo-reguladores. Ejemplos de portadores líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contienen aditivos según se describió anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa tales como una solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (que incluye alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de araquis). Para administración parenteral, el portador puede ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles se utilizan en composiciones de forma líquida estéril para administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas pueden ser hidrocarburo halogenado u otros propulsores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, se pueden utilizar mediante, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar intravenosamente. Las composiciones para administración oral

000321

pueden estar en forma líquida o sólida.

Preferiblemente la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o supositorios. En tal forma, la composición farmacéutica se puede subdividir en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del compuesto activo. Las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones empacadas, por ejemplo, polvos empacados, frascos, ampollas, jeringas precargadas o sobres que contienen líquidos. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido en sí misma, o esta puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma empacada. Tal forma de dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 1 mg/kg del compuesto activo a aproximadamente 500 mg/kg del compuesto activo, y se puede dar en una dosis única o en dos o más dosis. Tales dosis se pueden administrar en cualquier forma útil al dirigir los compuestos activos para los receptores del torrente sanguíneo, que incluye oralmente, vía implantes, parenteralmente (que incluyen inyecciones intravenosas, intraperitoneales y subcutáneas), rectalmente, vaginalmente, y transdérmicamente. Tales administraciones se pueden llevar a cabo utilizando los compuestos de las actuales enseñanzas que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de estas, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones, y supositorios (rectal y vaginal).

Cuando se administra para el tratamiento o inhibición de un estado de enfermedad particular o trastorno, se entiende que una

dosificación efectiva puede variar dependiendo de muchos factores tales como el compuesto particular utilizado, el modo de administración, y la severidad de la afección a ser tratada, así como también los varios factores físicos relacionados con el individuo a ser tratado. En las aplicaciones terapéuticas, un compuesto de las actuales enseñanzas se puede proporcionar a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos parcialmente alivia los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. La dosificación a ser utilizada en el tratamiento de un individuo específico típicamente se puede determinar subjetivamente por el médico tratante. Las variables involucradas incluyen la afección específica y su estado así como también el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente.

En algunos casos, por ejemplo aquellos en los cuales el pulmón es el órgano objetivo, puede ser deseable administrar un compuesto directamente en las vías aéreas del paciente, utilizando dispositivos tales como inhaladores de dosis medida, inhaladores operados por la respiración, inhaladores de polvo seco multidosis, bombas, dispensadores de aerosol nebulizado accionado por presión, dispensadores en aerosol, y nebulizadores en aerosol. Para administración mediante inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de las actuales enseñanzas se pueden formular en una composición líquida, una composición sólida, o una composición en aerosol. La composición líquida puede incluir, por vía de ilustración, uno o más de los compuestos de las actuales enseñanzas disueltos, parcialmente disueltos, o suspendidos en uno o más disolventes

farmacéuticamente aceptables y se pueden administrar mediante, por ejemplo, una bombas o un dispensador de aerosol nebulizado accionado por presión. Los disolventes pueden ser, por ejemplo, solución salina isotónica o agua bacteriostática. La composición sólida puede ser, por vía de ilustración, una preparación en polvo que incluye uno o más de los compuestos de las actuales enseñanzas intermezcladas con lactosa u otros polvos inertes que son aceptables para uso intrabronquial, y se pueden administrar mediante, por ejemplo, un dispensador de aerosol o un dispositivo que rompe o punza una cápsula que encapsula la composición sólida y libera la composición sólida mediante inhalación. La composición en aerosol puede incluir, por vía de ilustración, uno o más de los compuestos de las actuales enseñanzas, propulsores, tensoactivos, y co-disolventes, y se pueden administrar mediante, por ejemplo, un dispositivo medido. Los propulsores pueden ser un clorofluorocarbono (CFC), a hidrofluoroalcano (HFA), u otros propulsores que son aceptables fisiológicamente y ambientalmente.

Los compuestos descritos aquí se pueden administrar parenteralmente o intraperitonealmente. Las Soluciones o suspensiones de estos compuestos activos o las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o ésteres de estos se pueden preparar en mezcla adecuada con agua con un tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de estos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen típicamente un consevante para inhibir el crecimiento de los microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección pueden incluir soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersiones. En modalidades preferidas, la forma es estéril y su viscosidad le permite fluir a través de una jeringa. La forma preferiblemente es estable bajo las afecciones de elaboración y almacenamiento y se pueden preservar contra la acción contaminante de los microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuados de estos, y aceites vegetales.

Los compuestos descritos aquí se pueden administrar transdérmicamente, es decir, administrados a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos internos de los pasajes corporales incluyen tejidos epiteliales y mucosales. Tal administración se puede llevar a cabo utilizando los compuestos de las actuales enseñanzas que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres de estos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones, y supositorios (rectal y vaginal). Las formulaciones tópicas que liberan los compuestos activos a través de la epidermis pueden ser útiles para el tratamiento localizado de la inflamación y artritis.

La administración transdérmica se pueden acompañar a través del uso de parches transdérmicos que contienen un compuesto activo y un portador que puede ser inerte al compuesto activo, que puede

ser no tóxico a la piel, y puede permitir el suministro del compuesto activo para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo vía la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas viscosas o semisólidas del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las Pastas se comprenden de polvos absortivos dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contiene el compuesto activo puede también ser adecuado. Una variedad de dispositivos oclusivos se pueden utilizar para liberar el compuesto activo en el torrente sanguíneo, tal como una membrana semi-permeable que cubre un reservorio que contiene el compuesto activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el compuesto activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la literatura.

Los compuestos descritos aquí se pueden administrar rectalmente o vaginalmente en la forma de un supositorio convencional. Las formulaciones en supositorio se pueden hacer de materiales tradicionales, que incluyen manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de ebullición del supositorio, y la glicerina. Las bases de supositorio solubles en agua, tal como polietilenglicoles de varios pesos moleculares, también se pueden utilizar.

Las formulaciones lípidas o nanocápsulas se pueden utilizar para introducir los compuestos de las actuales enseñanzas en las células anfitrionas in vitro o in vivo. Las formulaciones lípidas y las nanocápsulas se pueden preparar mediante los métodos

conocidos en la técnica.

Para incrementar la efectividad de los compuestos de las actuales enseñanzas, puede ser deseable combinar un compuesto con otros agentes efectivos en el tratamiento de la enfermedad objetivo. Para las enfermedades antiinflamatorias, otros compuestos activos (es decir, otros ingredientes activos o agentes) son efectivos en su tratamiento, y particularmente en el tratamiento del asma y la artritis, se pueden administrar con compuestos activos de las actuales enseñanzas. Los otros agentes se pueden administrar al mismo tiempo o tiempos diferentes que los compuestos descritos aquí.

A lo largo de la descripción, en donde las composiciones se describen como que tienen, que incluyen, o que comprenden componentes específicos, o en donde los procesos se describen como que tienen, que incluyen, o que comprenden las etapas de proceso específicas, se contempla que las composiciones de las actuales enseñanzas también consisten esencialmente de, o consisten de, los componentes recitados, y que los procesos de las actuales enseñanzas también consisten esencialmente de, o consisten de, las etapas de proceso recitadas.

En la solicitud, en donde un elemento o componente se dice que se incluye en y/o se selecciona de una lista de elementos recitados o componentes, se debería entender que el elemento o componente puede ser uno cualquiera de los elementos recitados o componentes y se pueden seleccionar de grupo que consiste de dos o más de los elementos recitados o componentes. El uso del término "incluye"

se debe entender generalmente como abierto y no limitan a menos que se especifique otra cosa.

El uso del singular aquí incluye el plural (y viceversa) a menos que se especifique otra cosa. En adición, en donde el uso del término "aproximadamente" es antes un valor cuantitativo, las actuales enseñanzas también incluyen el valor cuantitativo específico mismo, a menos que se especifique otra cosa.

Se debe entender que el orden de las etapas o el orden para desarrollar ciertas acciones no es importante mientras que las actuales enseñanzas permanezcan operables. Más aún, dos o más etapas o acciones se pueden conducir simultáneamente.

Como se utiliza aquí, un "compuesto" se refiere al compuesto mismo y sus las sales farmacéuticamente aceptables, hidrates y ésteres, a menos que se entienda otra cosa del contexto de la descripción o expresamente se limita a una forma particular del compuesto, es decir, el compuesto mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster de estos.

Como se utiliza aquí, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza aquí, "oxo" se refiere a un oxígeno de enlace doble (es decir, =O).

Como se utiliza aquí, como un grupo funcional o parte de un grupo funcional, "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo

saturado de cadena recta o ramificada. En algunas modalidades, un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo y isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), grupos pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. En algunas modalidades, los grupos alquilo se pueden sustituir con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente $-Y-R^4$, $-Y-R^8$ o R^{12}, en donde Y, R^4, R^8 y R^{12} son según se describe aquí. Un grupo alquilo inferior típicamente tiene hasta 6 átomos de carbono, es decir, uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo y isopropilo), y grupos butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo).

Como se utiliza aquí, como un grupo funcional o parte de un grupo funcional, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En algunas modalidades, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 10 átomos de carbono, (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Ejemplos de grupos alquenilo incluyen grupos etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, y similares. El uno o más enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internas (tal como en 2-buteno) o terminal (tal como en 1-buteno). En algunas modalidades, los grupos alquenilo se pueden sustituir con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente $-Y-R^8$ o R^{12}, en donde Y, R^8, y R^{12} son según se describe aquí.

000329

Como se utiliza aquí, como un grupo funcional o parte de un grupo funcional, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene uno o más enlaces triple carbono-carbono. En algunas modalidades, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y similares. El uno o más enlaces triple carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butino) o terminal (tal como en 1-butino). En algunas modalidades, los grupos alquinilo se pueden sustituir con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente -Y-R^8 o R^{12}, en donde Y, R^8, y R^{12} son según se describe aquí.

Como se utiliza aquí, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. En algunas modalidades, un grupo alcoxi puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi), t-butoxi, y similares.

Como se utiliza aquí, "alquiltio" se refiere a un grupo -S—alquilo. Ejemplos de grupos alquiltio incluyen grupos metiltio, etiltio, propiltio (por ejemplo, n-propiltio y isopropiltio), t-butiltio, y similares.

Como se utiliza aquí, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. En algunas modalidades, un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Ejemplos de

000337

grupos haloalquilo incluyen CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CCl_3, $CHCl_2$, CH_2Cl, C_2Cl_5, y similares. Los grupos Perhaloalquilo, es decir, grupos alquilo en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno (por ejemplo, CF_3 y C_2F_5), se incluyen dentro de la definición de "haloalquilo".

Como se utiliza aquí, "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico no aromático que incluye grupos alquilo ciclizado, alquenilo, y alquinilo. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico (por ejemplo, ciclohexilo) o policíclico (por ejemplo, que contiene sistemas de anillo fusionados, puenteados y/o espiro), en donde los átomos de carbono se localizan dentro o fuera del sistema de anillo. Un grupo cicloalquilo, como un todo, puede tener de 3 a 14 átomos en el anillo (por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono para in grupo cicloalquilo monocíclico y de 7 a 14 átomos de carbono para un grupo cicloalquilo policíclico). Cualquier posición de anillo adecuada del grupo cicloalquilo puede ser covalentemente unido a la estructura química definida.

Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo, adamantilo, y espiro[4.5]decanilo, así como también sus homólogos, isómeros, y similares. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo se pueden sustituir con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente $-Y-R^4$, $-Y-R^8$ o R^{12}, en donde Y, R^4, R^8, y R^{12} son según se describen aquí. Por ejemplo, los grupos cicloalquilo pueden incluir la sustitución de

000331

uno o más grupos oxo.

Como se utiliza aquí, "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento diferente a carbono o hidrógeno e incluye, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, y selenio.

Como se utiliza aquí, "cicloheteroalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado de O, N y S, que puede ser el mismo o diferente, y opcionalmente contiene uno o más enlaces dobles o triples. Un grupo cicloheteroalquilo, como un todo, puede tener, por ejemplo, de 3 a 14 átomos en el anillo y contiene de 1 a 5 heteroátomos en el anillo (por ejemplo, de 3-7 átomos en el anillo para un grupo cicloheteroalquilo monocíclico y de 7 a 14 átomos en el anillo para un grupo cicloheteroalquilo policíclico). Uno o más átomos N o S en un anillo cicloheteroalquilo se puede oxidar (por ejemplo, N-óxido morfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S- dióxido de tiomorfolina). En algunas modalidades, los átomos de nitrógeno de los grupos cicloheteroalquilo pueden ser un sustituyente, por ejemplo, un grupo $-Y-R^8$ o un grupo R^{12}, en donde Y, R^8, y R^{12} según se describe aquí. Los grupos Cicloheteroalquilo también pueden contener uno o más grupos oxo, tal como piperidona, oxazolidinona, pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, piridin-2(1H)- ona, y similares. Ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, entre otros, morfolina, tiomorfolina, pirano, imidazolidina, imidazolina, oxazolidina, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, y similares. En algunas modalidades, los grupos

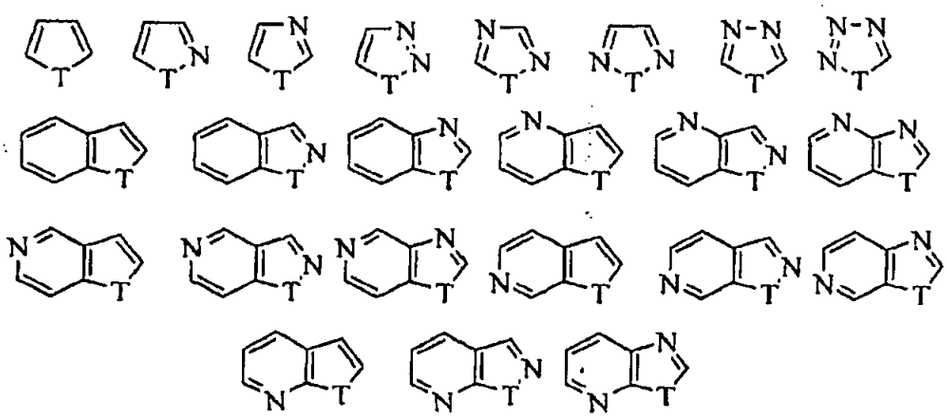
cicloheteroalquilo se pueden sustituir opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de grupos -Y-R^4, -Y-R^8 o R^{12}, en donde Y, R^4, R^8, y R^{12} son según se describe aquí.

Como se utiliza aquí, "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico aromático o un sistema de anillo policíclico en el que dos o más anillos de hidrocarburo aromáticos se fusionan (es decir, que tiene un enlace en común con) junto o por lo menos un anillo de hidrocarburo monocíclico aromático se fusiona a uno o más anillos cicloalquilo y/o cicloheteroalquilo. Un grupo arilo puede tener de 6 a 14 átomos de carbono en su sistema de anillo, que puede incluir anillos múltiples fusionados. En algunas modalidades, un grupo arilo policíclico puede tener de 8 a 14 átomos de carbono. Cualquier posición de anillo adecuada del grupo arilo puede ser unido covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos arilo que tienen solo anillos carbocíclicos aromáticos incluyen fenilo, 1 -naftilo (bicíclico), 2-naftilo (bicíclico), antracenilo (tricíclico), fenantrenilo (tricíclico) y grupos similares. Ejemplos de sistemas de anillo policíclicos en los que por lo menos un anillo carbocíclico aromático se fusiona a uno o más anillos cicloalquilo y/o cicloheteroalquilo incluyen, entre otros, derivados benzo de ciclopentano (es decir, un grupo indanilo, que es un cicloalquilo 5,6-bicíclico /sistema de anillo aromático), ciclohexano (es decir, un grupo tetrahidro naftilo, que es un cicloalquilo 6,6-bicíclico /sistema de anillo aromático), imidazolina (es decir, un grupo benzimidazolinilo, que es un cicloheteroalquilo 5,6-bicíclico /sistema de anillo aromático), y piran (es decir, un grupo cromenilo, que es un

cicloheteroalquilo 6,6-bicíclico /sistema de anillo aromático). Otros ejemplos de grupos arilo incluyen grupos benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, indolinilo, y similares. En algunas modalidades, los grupos arilo contienen opcionalmente hasta cuatro grupos seleccionados independientemente R^4, -Y-R^4, -O-Y-R^4, -Y-R^8, o R^{12}, en donde Y, R^4, R^8, y R^{12} son según se describe aquí.

Como se utiliza aquí, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene por lo menos 1 heteroátomo de anillo seleccionado de oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S) o un sistema de anillo policíclico en donde por lo menos uno de los anillos presentes en el sistema de anillo es aromático y contiene por lo menos 1 heteroátomo de anillo. Cuando más de un heteroátomo del anillo están presentes pueden ser los mismos o diferentes. Los grupos heteroarilo policíclicos incluyen dos o más anillos heteroarilo fusionados juntos y anillos heteroarilo monocíclicos fusionados a uno o más anillos carbocíclicos aromáticos, anillos carbocíclicos no aromáticos, y/o anillos cicloheteroalquilo no aromáticos. Un grupo heteroarilo, como un todo, puede tener, por ejemplo, de 5 a 14 átomos en el anillo y contienen 1 -5 heteroátomos del anillo. El grupo heteroarilo se puede unir a la estructura química definida en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable. Generalmente, los anillos heteroarilo no contienen enlaces O-O, S-S, o S-O. Sin embargo, uno o más átomos N o S en un grupo heteroarilo se pueden oxidar (por ejemplo, piridina N-óxido, tiofeno S-óxido, tiofeno S,S-dióxido). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, los sistemas de anillo monocíclicos de 5 miembros y bicíclicos de 5-6 miembros

mostrados adelante:



en donde T es O, S, NH, N-Y-R^4, N-Y-R^8, o NR^{12}; y Y, R^4, R^8, y R^{12} son según se describe aquí. Ejemplos de tales anillos heteroarilo incluyen grupos pirrolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzothienilo, quinolilo, 2-metilquinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, quinazolilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, cinnolinilo, 1H-indazolilo, 2H-indazolilo, indolizinilo, isobenzofuilo, naftiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, tienotiazolilo, thienoxazolilo, tienoimidazolilo, y similares. Ejemplos de grupos heteroarilo adicionales incluyen grupos 4,5,6,7-tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, benzotienopiridinilo, benzofuropiridinilo, y similares. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo se pueden sustituir con hasta cuatro sustituyentes seleccionados

independientemente de grupos R^4, -Y-R^4, -O-Y-R^4, -Y-R^8, o R^{12}, en donde Y, R^4, R^8, y R^{12} son según se describe aquí.

Los compuestos de las actuales enseñanzas pueden incluir un "grupo divalente" definido aquí como un grupo de unión capaz de formar un enlace covalente con dos de otros grupos funcionales. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí pueden incluir un grupo alquilo C_{1-10} divalente, tal como, por ejemplo, un grupo metileno.

En varios lugares en la presente especificación, los sustituyentes de los compuestos se describen en los grupos o en los rangos. Se pretende específicamente que la descripción incluye cada una y todas las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-10}" se pretende específicamente para describir individualmente alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_1-C_{10}, C_1-C_9, C_1-C_8, C_1-C_7, C_1-C_6, C_1- C_5, C_1- C_4, C_1-C_3, C_1- C_2, C_2- C_{10}, C_2- C_9, C_2-C_8, C_2-C_7, C_2-C_6, C_2- C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3- C_{10}, C_3- C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3- C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4- C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4- C_5, C_5- C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-G_7, C_5-C_6, C_6- C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9, y C_9-C_0. Por vía de otros ejemplos, el. término "grupo heteroarilo de 5-14 miembros" se pretende específicamente para descubrir individualmente un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-13, 8-12, 8-1 1, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11 , 9-10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12, 12-14, 12-13, y

13-14 átomos en el anillo; y la frase "se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes" se pretende específicamente para descubrir individualmente un grupo químico que puede incluir 0, 1, 2, 3, 4, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3, y 3-4 sustituyentes.

Los compuestos descritos aquí pueden contener un átomo asimétrico (también se refiere como un centro quiral), y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos, que pueden así surgir como isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Las actuales enseñanzas y los compuestos descritos aquí incluyen tales isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos), así como también los estereoisómeros enantioméricamente puros, racémicos y resueltos, así como también otras mezclas de los estereoisómeros R y S y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos estándar conocidos por aquellos expertos en la técnica, que incluyen la formación de sal diastereomérica, la resolución cinética, y la síntesis asimétrica. Las actuales enseñanzas también abarcan los isómeros cis y trans de los compuestos que contienen grupos funcionales alquenilo (por ejemplo, alquenos e iminas). También se entiende que las actuales enseñanzas abarcan todos los regioisómeros posibles, y mezclas de estos, que se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos de separación estándar conocidos por aquellos expertos en la técnica, e incluyen la cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, y cromatografía líquida de alto desempeño.

A través de la especificación, las estructuras pueden o no ser presentadas con nombres químicos. Cuando surge cualquier pregunta como nomenclatura, prevalece la estructura.

Un aspecto de las actuales enseñanzas se relaciona con métodos para preparar los compuestos descritos aquí. Los compuestos de las actuales enseñanzas se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos referidos en los esquemas adelante, de materiales de partida descritos adelante, los compuestos conocidos en la literatura, o prepara fácilmente los intermedios, al emplear métodos sintéticos estándar y procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los métodos sintéticos estándar y procedimientos para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones del grupo funcional y manipulaciones se pueden obtener fácilmente a partir de la literatura científica relevante o de textos estándar en el campo. Se apreciará que en donde se prefieren condiciones de proceso típicas (es decir, temperatura de reacción, tiempos, proporciones molares de reactores, disolventes, presiones, etc.) se dan, otras condiciones de proceso se pueden también utilizar a menos que se diga otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactores particulares o se utiliza el disolvente, pero tales condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. Aquellos expertos en la técnica de la síntesis orgánica reconocerán que la naturaleza y orden de las etapas sintéticas presentadas pueden variar para el propósito optimizan la formación de los compuestos descritos aquí.

Los procesos descritos aquí se pueden monitorear de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto de puede monitorear mediante medios espectroscópicos, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masa, y/o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) o cromatografía de capa delgada.

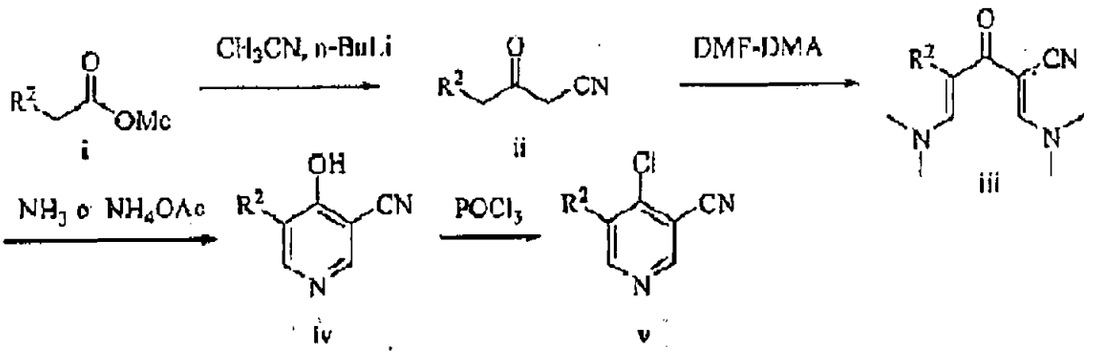
La Preparación de los compuestos puede involucrar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad para la protección y desprotección y la selección de grupos de protección apropiados se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos de protección se pueden encontrar, por ejemplo, en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., Wiley & Sons, 2006, cuya descripción entera se incorpora aquí como referencia para todos los propósitos.

Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que se pueden seleccionar fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados típicamente no son reactivos sustancialmente con los reactivos, intermedios, y/o productos en temperaturas en las cuales las reacciones se llevan a cabo, es decir, temperaturas que pueden variar la temperatura de congelamiento del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de

la etapa de reacción particular, los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular se pueden seleccionar.

El Esquema 1 adelante describe una ruta sintética de ejemplo para la preparación de un intermedio de los compuestos de la fórmula I.

Esquema 1

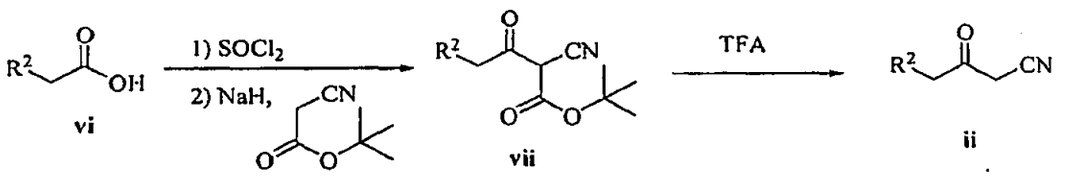


El éster de ácido acético i se convierte en 3-oxo-butironitrilo ii mediante la reacción con el anión de acetonitrilo preparado mediante la reacción de acetonitrilo (CH_3CN) con una base fuerte tal como n-butil litio (n-BuLi) en un disolvente tal como THF. La reacción de oxo- butironitrilo ii con dimetilformamida-dimetil acetal (DMF-DMA) en un disolvente tal como DMF a temperatura alta (por ejemplo, 122 °C) resulta en la formación del intermedio bisdimetilaminometileno iii que se convierte en 4-hidroxi-nicotinonitrilo iv mediante la reacción con amonio (NH_3) o acetato de amonio (NH_4OAc) en un disolvente tal como etanol en reflujo. La reacción del hidroxi piridina con reflujo de oxicloruro fosforoso ($POCl_3$) con o sin DMF catalítico durante 2 a 6 horas resulta en la conversión a 4-cloro-nicotinonitrilo v.

00034

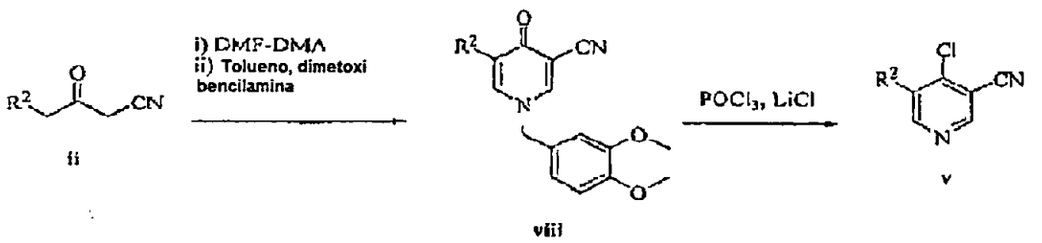
El Esquema 2 adelante muestra un procedimiento alternativo para la preparación de 3- oxo-butironitrilo ii. Este procedimiento alternativo involucra la conversión del ácido acético vi al cloruro ácido correspondiente mediante la reacción con un agente de clorinación tal como cloruro de tionilo ($SOCl_2$) seguido por la reacción del anión de terc-butilcianoacetato preparado mediante la reacción de terc-butilcianoacetato con una base tal como hidruro de sodio (NaH) en un disolvente tal como THF para dar terc-butil éster de ácido 2-ciano-3-oxo-butanoico vii, que conduce a la desprotección del éster y la descarboxilación para dar 3-oxo- butironitrilo ii mediante la reacción con un ácido tal como ácido trifluoroacético (TFA).

Esquema 2



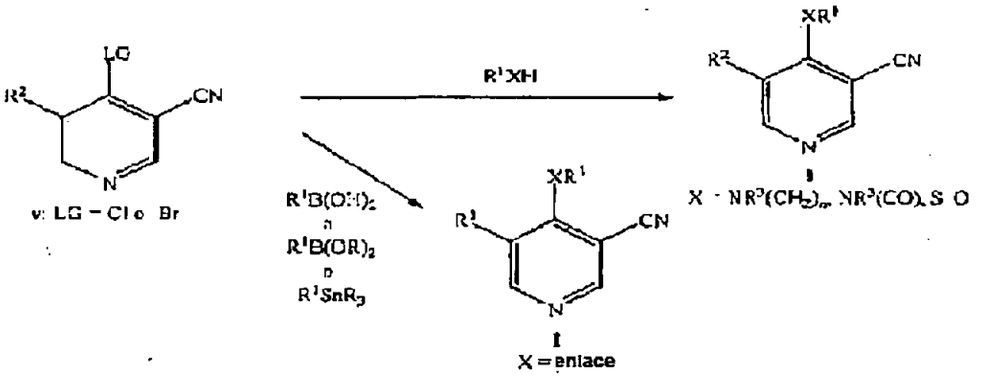
Alternativamente, como se muestra en el Esquema 3 adelante, el intermedio bisdimetilaminametileno iii obtenido mediante la reacción de 3-oxo- butironitrilo ii con DMF-DMA se puede hacer reaccionar con 3,4-dimetoxibencilamina en reflujo en un disolvente tal como tolueno para dar 1-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1,4- dihidro-piridina-3-carbonitrilo viii. La reacción de viii con exceso de LiCl en reflujo $POCI_3$ resulta en la remoción del grupo dimetoxibencilo y la conversión al 4-cloro-nicotinonitrilo v correspondiente.

Esquema 3



El Esquema 4 adelante describe una ruta sintética de ejemplo para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

Esquema 4



Para preparar los compuestos de la fórmula I en donde X es $-NR^3-(CH_2)_n-$, $-NR^3(CO)-$, -O-, o -S-, en donde n = 0-10, a C-5 sustituido 4-cloro-3- cianopiridina v se puede hacer reaccionar con R^1XH bajo una de las siguientes condiciones de reacción: 1) en un disolvente tal como etanol (EtOH), propanol, butanol, 2-etoxietanol (EtEtOH), 2-metoxietanol, o 2-butoxietanol en una temperatura elevada de 60-180° C, opcionalmente en la presencia de clorhidrato de piridina (Pir.HCl); 2) utilizando una base álcali tal como hidruro de sodio (NaH) en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) en una temperatura elevada de 60- 120° C; 3) utilizando un catalizador

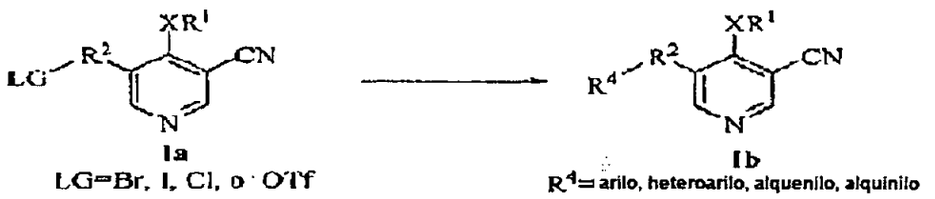
000342

de paladio tal como dipaladio tris(dibencilideno)acetona ($Pd_2(dba)_3$) y un ligando fosfino tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N, N- dimetilamino)bifenilo (DavePhos) o tributilfosfina, en la presencia de una base tal como fosfato potasio (K_3PO_4) o potasio t-butóxido en una temperatura elevada de 80-150° C; 4) utilizando una base orgánica tal como trietilamina (TEA), piridina, o diisopropiletilamina (DIEA) en un disolvente tal como DMF, N-metil-2-pirrolidona (NMP) o EtEtOH en una temperatura elevada de 80-150° C; 5) utilizando una base inorgánica tal como carbonato de cesio (Cs_2CO_3) en un disolvente tal como acetonitrilo (CH_3CN) o DMF en una temperatura elevada de 80-150° C.

Cuando X es un enlace covalente, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar mediante una reacción de acoplamiento de C-5 sustituido 4-cloro-3-cianopiridina v con un ácido borónico de la fórmula $R^1B(OH)_2$, o éster borónico de la fórmula $R^1B(OR)_2$, en donde R es un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo inferior), mediado por un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfino)-paladio (0) [$(Ph_3P)_4Pd$] o acetato paladio (II) ($Pd(OAc)_2$) en un disolvente tal como una mezcla de dimetoxietano(DME) y bicarbonato de sodio acuoso ($NaHCO_3$ ac.) o carbonato de sodio acuoso (Na_2CO_3 ac.), opcionalmente en la presencia de un ligando fosfino tal como trifenil fosfino (Ph_3P). Alternativamente, 4-cloro-3-cianopiridina v se puede tratar con un estanano R^1SnR_3, en donde R es un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo inferior), para producir los compuestos de la fórmula I.

Con referencia al esquema 5 adelante, los compuestos adicionales de la fórmula I en donde R^2 se sustituye con un grupo R^4 seleccionado de un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquenilo y un grupo alquinilo (fórmula Ib) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I en donde R^2 se sustituye con un grupo de partida (LG) tal como bromuro (Br), yoduro (I), cloruro (Cl) o sulfonato de trifluorometano (OTf) (fórmula Ia) como se describe en el Esquema 5 adelante.

Esquema 5



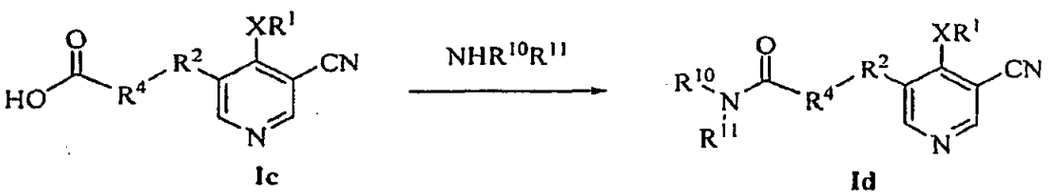
Más específicamente, los compuestos de la fórmula Ib en donde R^4 es un grupo arilo o un grupo heteroarilo se pueden preparar mediante el tratamiento de los compuestos de la fórmula Ia con un ácido borónico ($R^4B(OH)_2$), un éster borónico ($R^4B(OR)_2$, en donde R es un grupo alquilo inferior) o con un reactivo de estanano orgánico (por ejemplo, R^4SnBu_3) mediado por un catalizador de paladio (por ejemplo, $(Ph_3P)_4Pd$ o $Pd(OAc)_2$) en un disolvente tal como una mezcla de DME y $NaHCO_3$ ac. o Na_2CO_3 ac., opcionalmente en la presencia de un ligando fosfino tal como Ph_3P.

De forma similar, los compuestos de la fórmula Ib en donde R^4 es un grupo alquenilo o un grupo alquinilo se pueden preparar al tratar los compuestos de la fórmula Ia con un alqueno o alquino de la fórmula R^4-H o con un ácido borónico o éster de o un

reactivo de estanano orgánico en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $(Ph_3P)_4Pd$, diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II), o $Pd(OAc)_2$) en un disolvente tal como DMF, NMP, dioxano, o DME, en la presencia de un ligando tal como Ph_3P o tri-o-tolilfosfino y una base (por ejemplo, carbonato potasio (K_2CO_3) o Na_2CO_3), opcionalmente con la adición de una base orgánica tal como TEA. Una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) se puede utilizar opcionalmente para esta reacción de acoplamiento.

El Esquema 6 describe una ruta sintética para preparar los compuestos adicionales de la fórmula I en donde R^2 y R^4 son grupos arilo o heteroarilo y R^4 se sustituye adicionalmente con una amida (fórmula Id).

Esquema 6



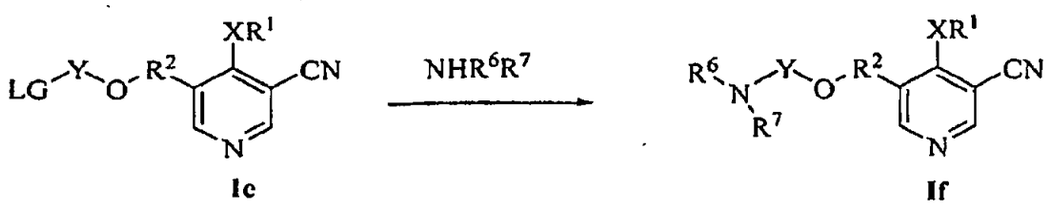
Los compuestos de la fórmula I en donde R^2 se sustituye mediante un grupo arilo o heteroarilo se sustituye mediante un ácido carboxílico (fórmula Ic) se puede tratar con una amina de la fórmula $NHR^{10}R^{11}$ en la presencia de un catalizador (por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP)) y una amina orgánica (por ejemplo, TEA, DIEA, o piridina) en un disolvente tal como MeOH o EtOH de temperatura ambiente a temperaturas elevadas de 50-80° C

000345

para proporcionar los compuestos de la fórmula Id como se describe.

Los compuestos adicionales de la fórmula I en donde R^2 se sustituye con -O- Y- NR^6R^7 (fórmula If) se pueden preparar como se describe en el Esquema 7 adelante, al tratar los compuestos de la fórmula I en donde R^2 se sustituye con – O– Y– LG (fórmula Ic), en donde LG es Cl, Br, metanosulfonilo (mesilo, OMs), o p-toluenosulfonilo (tosilo, OTs), con una amina de la fórmula NHR^6R^7 en un disolvente tal como EtOH, DME o DMF opcionalmente en la presencia de NaI o una base tal como K_2CO_3.

Esquema 7

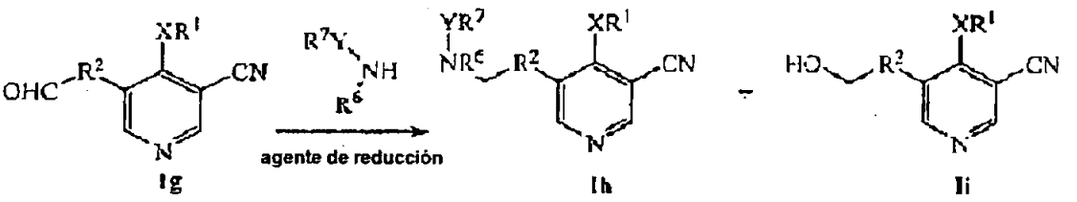


LG=Cl, Br, OMs, OTs

Como se describe en el Esquema 8, los compuestos de la fórmula I en donde R^2 se sustituye mediante $-CH_2-NR^6YR^7$ (fórmula Ih), se pueden preparar al tratar los compuestos de la fórmula I en donde R^2 contienen una funcionalidad aldehído (fórmula Ig), con una amina de la fórmula HNR^6YR^7 en la presencia de un agente de reducción (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio ($Na(OAc)_3BH$) o cianoborohidruro de sodio) en un disolvente tal como diclorometano ($CHaCl_2$) o THF con la adición óptima de DMF o NMP y preferiblemente en la presencia de ácido acético. Los compuestos de la fórmula I en donde R^2 se sustituyen mediante -

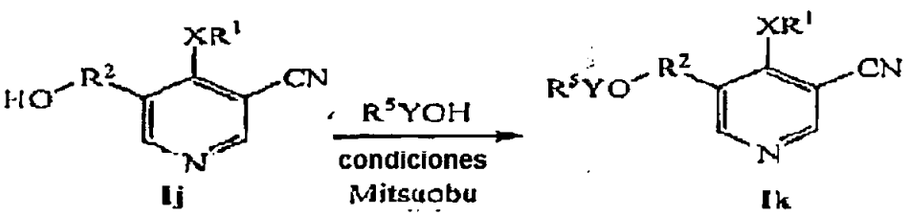
CH_2-OH (fórmula II) se puede formar como un subproducto b de su reacción de aminación reductiva.

Esquema 8



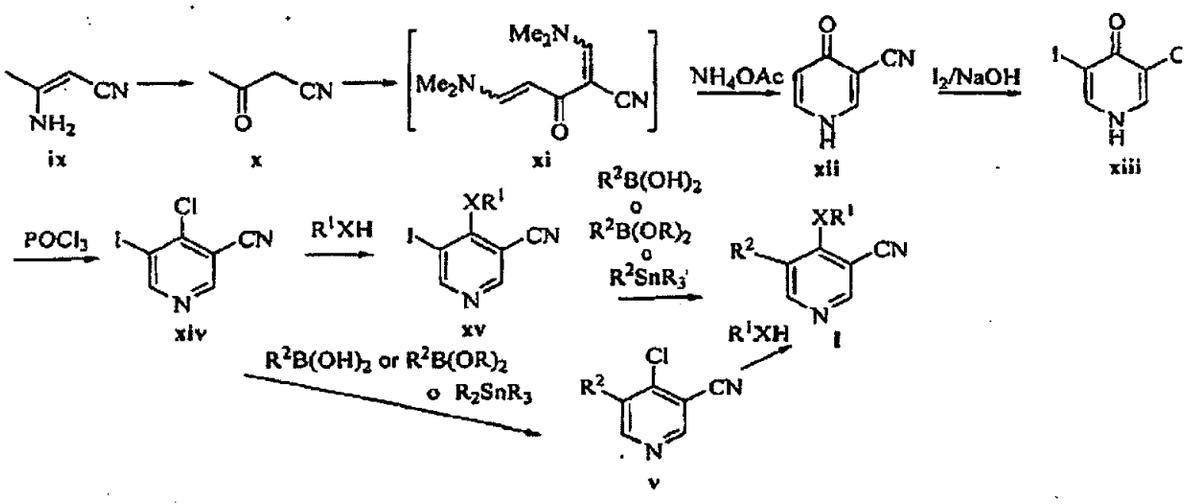
Como se describe en el Esquema 9, los compuestos de la fórmula I en donde R^2 se sustituye mediante $-OYR^5$ (fórmula Ik) se pueden preparar al tratar los compuestos de la fórmula I en donde R^2 contiene una funcionalidad hidroxilo (fórmula Ij), con un alcohol de la fórmula R^5YOH bajo condiciones Mitsunobu. Esta reacción se puede conducir en un disolvente tal como THF en la presencia de Ph_3P y azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de di-t-butilo.

Esquema 9



Los compuestos adicionales de la fórmula 1 en donde X no es un enlace se pueden preparar como se muestra en Esquema 10, Esquema 11, y Esquema 12 adelante.

Esquema 10

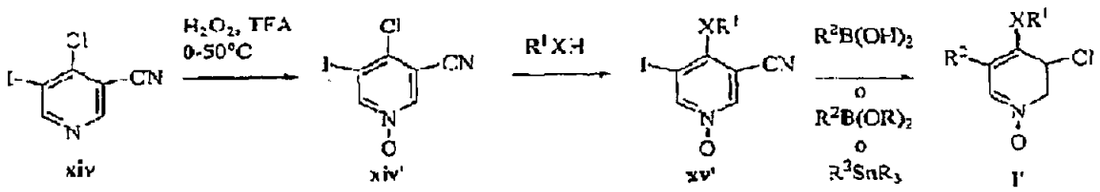


Una mezcla de 3-aminobut-2-enenitrilo ix se calienta en ácido (por ejemplo, HCl acuoso) para producir acetoacetonitrilo x. Se trata acetoacetonitrilo x con t- butoxibis(dimetil amino)metano y DMF-DMA en una temperatura elevada para producir 5-(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enenitrilo xi, que luego se trata con acetato amonio en EtOH en reflujo para producir 4- hidroxinicotinonitrilo xii. (Una síntesis alterna de 4-hidroxinicotinonitrilo se reporta en la literatura: Broekman, F. W. et al., Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 81: 792-796 (1962)). Una mezcla de 4-hidroxinicotinonitrilo xii, yodo y NaOH en agua se calienta durante la noche para producir 4-hidroxi-5- yodonicotinonitrilo xiii, que luego se trata con $POCl_3$ en una temperatura elevada para producir 4-cloro-5-yodonicotinonitrilo xiv. El intermedio xiv luego se puede tratar con R^1XH, en donde X no es un enlace (por ejemplo, R^1NH_2, R^1OH, R^1SH, etc.) para producir el 4-5 sustituido-yodo-nicotinonitrilo xv. El tratamiento adicional con un ácido borónico $R^2B(OH)_2$, éster de ácido borónico $R^2B(OR)_2$ o estanano R^2SnR_3 (en donde R, en cada caso, es un grupo alquilo inferior) produce los compuestos

000348

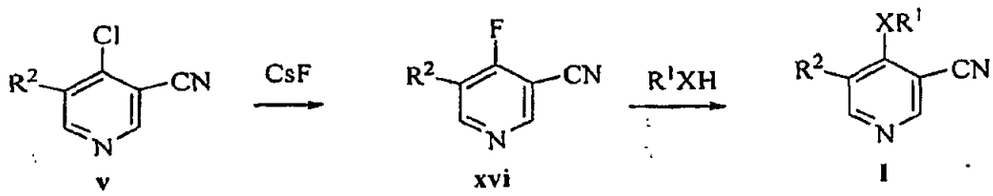
de la fórmula I. Alternativamente, el intermedio xiv se puede tratar con un ácido borónico $R^2B(OH)_2$, un éster de ácido borónico $R^2B(OR)_2$ o un estanano R^2SnR_3 (en donde R, en cada caso, es un grupo alquilo inferior), seguido por una reacción con R^1XH para proporcionar los compuestos de la fórmula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

Esquema 11



Como se describe en el esquema 11, el tratamiento de 4-cloro-5-yodonicotinonitrilo xiv con un agente de oxidación, preferiblemente peróxido de hidrógeno, en ácido trifluoroacético en temperaturas de 0-50° C, proporciona 4-cloro-5-yodo-1-oxi-nicotinonitrilo xiv. La adición de R^1XH bajo las afecciones notadas proporcionadas previamente de los compuestos de la fórmula xv. La adición de un ácido borónico, éster, o un organoestanano bajo las afecciones notadas proporcionadas previamente de los compuestos de la fórmula I'.

Esquema 12



Como se muestra en Esquema 12, el tratamiento de los compuestos

de la fórmula v con CsF en un disolvente tal como DMF proporciona un análogo 4-fluoro xvi. El desplazamiento posterior del grupo 4-fluoro con R^1XH En un disolvente tal como DMSO proporciona los compuestos de la fórmula I.

Los aspectos de las actuales enseñanzas se pueden entender adicionalmente en claridad con los siguientes ejemplos, los cuales no se deben construir como el alcance limitante de las actuales enseñanzas en cualquier forma.

Más específicamente, los siguientes ejemplos ilustran varias rutas sintéticas que se pueden utilizar para preparar los compuestos de la fórmula I. Las condiciones HPLC utilizadas en los ejemplos se listan como los siguientes:

(a): columna: Prodigy ODS3, 4.6 x 150 mm, de Phenomenex (Torrance, CA); fase móvil A: 0.02% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua; fase móvil B: 0.02% de TFA en CH_3CN, 10-95% B en 20 minutos (min.); proporción de flujo: 1.0 mL/min.; temperatura de columna: 40 ° C; longitud de onda de detección: 215 nm;

(b): columna: Prodigy ODS3, 4.6 x 150 mm, de Phenomenex (Torrance, CA); fase móvil A: 0.02% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua; fase móvil B: CH_3CN, 10-90% B; proporción de flujo: 1.0 mL/min.; longitud de onda de detección: 215 nm;

(c): columna: Prodigy ODS3, 4.6 x 150 mm, de Phenomenex (Torrance, CA); fase móvil A: 0.02% de ácido fórmico en agua; fase móvil B: 0.02% de ácido fórmico en acetonitrilo, 10-95% B en

3 min., 95-10% B en 1 min.; temperatura de columna: 40 ° C; longitud de onda de detección: 215 nm;

(d): columna: YMC C1 8, 4.6 x 50 mm, 5 micrones, de YMC (Kyoto, Japón); fase móvil A: 90% agua + 10% MeOH + 0.02% H_3PO_4; fase móvil B: 90% MeOH + 10% agua + 0.02% H_3PO_4, 1-100% B en 2 min., hasta 10 min. 100% B, luego 100-1% B en 1 min.;

(e): columna: Aquasil C1 8, 2.1 x 50 mm, de Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); 5.5 min. gradiente CH_3CN en agua/ácido fórmico; proporción de flujo: 0.8 mL/min.; longitud de onda de detección: 254 nm;

(f): columna: Xterra MS C1 8, 3.5 µm, 2.1 x 30 mm, de Waters Corp. (Milford, MA); 5 min. gradiente CH_3CN en agua/ácido fórmico; proporción de flujo: 1.0 mL/min.; longitud de onda de detección: 215 nm;

(g): columna: Prodigy ODS3, 4.6 x 150 mm, de Phenomenex Torrance, CA); 20 min. gradiente CH_3CN en agua/TFA; proporción de flujo: 1.0 mL/min.; longitud de onda de detección: 215 nm;

(h): columna: Prodigy ODS3, 4.6 x 150 mm, de Phenomenex (Torrance, CA); 20 min. gradiente metanol (MeOH) en agua/TFA; proporción de flujo: 1.0 mL/min.; longitud de onda de detección: 215 nm;

(i) columna: XBridge C1 8, 4.6 x 50 mm, de Waters Corp. (Milford, MA); 5.5 min. gradiente CH_3CN en agua/ácido fórmico; proporción

000351

de flujo: 0.8 mL/min.; longitud de onda de detección: 254 nm;

(j): columna: Pursuit® PFP_5 4.6 x 150 mm, de Varian, Inc. (Palo Alto, CA); 20 min. gradiente CH_3CN en agua/TFA; proporción de flujo: 1.0 mL/min.; longitud de onda de detección: 215 nm; y

(k): columna: Aquasil Cl 8, 2.1 x 50 mm, de Thermo Fisher Scientific, Inc. (Waltham, MA); fase móvil A: 0.1 % de ácido fórmico en agua; fase móvil B: 0.1 % de ácido fórmico en CH_3CN, 0 - 100 % B en 2.5 min; proporción de flujo: 0.8 mL/min; temperatura de columna: 40 ° C; longitud de onda de detección: 254 nm.

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

Una solución de ácido 3,4-dimetoxifenil acético (50 mM) en MeOH (100 mL) con se concentra ácido sulfúrico (H_2SO_4 conc., 1 mL) o se concentra ácido clorhídrico (HCl conc.) se calienta a reflujo durante la noche. Se concentra hasta secado en un evaporador rotatorio y bomba de alto vacío durante la noche da el éster como un aceite que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

A un frasco de fondo redondo de tres cuellos de 1.0 L se agrega 50 mL de THF y la mezcla de reacción se enfría a -78° C. Se agrega Butil litio (BuLi, 1.6 M, 14.4 mL, 23 mmol) en forma de gotas manteniendo la temperatura delante de -70° C. Se agrega acetonitrilo (1.3 mL, 25 mmol) en 30 mL de THF en forma de gotas al frasco mientras se agita y se enfría. Después de 2 horas (h)

000352

de agitación, metil éster de ácido (3,4-dimetoxifenil)acético (2.3 g, 11 mmol) se agrega a la mezcla coloidal blanca resultante en el frasco. La mezcla de reacción se agita durante 2 h adicionales, seguido por la adición de solución de cloruro de aminio saturada (NH_4Cl, 75 mL) a -78° C. La capa orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio (Na_2SO_4), se filtra para remover el agente seco y se evapora hasta secado para dar el producto crudo. Este producto crudo se purifica por gel de sílice cromatografía de columna, eluyendo con 30-70% de acetato de etilo (EtOAc) en hexanos para producir 4-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-butironitrilo en la forma de un aceite ámbar solidificado, 1.8 g (75%).

A una solución de 4-(3.4-dimetoxifenil)-3-oxo-butironitrilo (5.0 g, 23 mmol) en DMF (12 mL) se agrega dimetilforrnamida-dirnetilacetal (DMF- DMA, 13.5 mL, 101 mmol) y la solución se calienta a 122°C durante la noche. Se concentra en un evaporador rotatorio bajo alto vacío da un sólido naranja-rojo. Este sólido se disuelve en EtOH (100 mL) y se agrega exceso de acetato amonio y la mezcla de reacción se calienta a 85° C durante 1 h. La mezcla de reacción se le permite enfriar a temperatura ambiente (t.a.) durante 1 h luego los sólidos se recolectan mediante filtración y se lava con EtOH (frío) para dar 5-(3,4-dimelhoxifenil)-4- hidroxinicotinonitrilo (4.1 g, 69%) como un sólido café. El filtrado se concentra en un evaporador rotatorio y el residuo se purifica sobre gel de sílice con 0-25% de MeOH en CH_2Cl_2 para dar una cantidad adicional de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4- hidroxinicotinonitrilo.

000353

Una solución de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-hidroxinicotinonitrilo (4 g, 15.7 mmol) en oxicloruro de fósforo ($POCl_3$, 25 mL) se calienta a 125° C durante 1.5 h, luego se enfría a t.a. y se vierte en una mezcla de hielo/3 N de hidróxido de sodio (NaOH)/EtOAc. La mezcla se agita y las capas se separan. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$), se filtra y se concentra para dar 4-cloro-5- (3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (3.9 g, 91%) como un sólido café.

Una mezcla de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (824 mg, 3 mmol), 5-aminoindol (396 mg, 3 mmol) y Pir.HCl (345 mg, 3 mmol) en EtEtOH (25 mL) se calienta a reflujo durante 8 h, se enfría a t.a. y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna flash de gel de sílice eluyendo con 0-25% MeOH en CH_2Cl_2 para dar 977 mg (88% de rendimiento) de un aceite amarillo-café, que se tritura con MeOH/éter de etilo para dar 525 mg (47%) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 101 como un sólido amarillo-café. MS 371.2 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 1.70 min. [(a)].

Se preparan los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 101 y utilizando la amina apropiada en la última etapa, los compuestos en la Tabla 2.

00354

TABLA 2

Compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de Retención HPLC (min.)	Ion Observado m/e [M + H]
102	4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-5-(3,4-dimetoxi fenil)nicotinonitrilo	1.85[(a)]	390
103	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(isoquinolin-5-ilamino) nicotinonitrilo	1.50[(a)]	383
104	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino) nicotinonitrilo	1.61[(a)]	383
105	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaptalen-1-ilamino)nicotinonitrilo	2.06[(a)]	386
106	4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	1.75[(a)]	390
107	4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxi fenil)nicotinonitrilo	2.03[(a)]	372
108	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-6-ilamino) nicotinonitrilo	1.65[(a)]	371
109	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	1.62[(a)]	371
110	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-5-il) amino]nicotinonitrilo	2.15[(a)]	385
111	4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxi fenil)nicotinonitrilo	2.01[(a)]	376.1
112	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-naftilamino) nicotinonitrilo	2.22[(a)]	382.1

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar 4- cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (Ejemplo

000355

1), 5-(3-bromofenil)-4- cloronicotinonitrilo se prepara a partir de ácido 3-bromofenilacético. 5-(3-Bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 113 luego se prepara utilizando dos métodos.

Método A: Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 101 (Ejemplo 1), el compuesto del título se prepara a partir de 5-(3- bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo y se purifica por cromatografía de columna flash de gel de sílice eluyendo con 0-25% de MeOH en CH_2Cl_2. MS: 389.0 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 1.92 min. [(a)].

Método B: Una solución de 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo (4.42 g, 15 mmol), 5-aminoindol (1.99 g, 15 mmol) en EtEtOH (44 mL) se calienta a reflujo durante 12 h, luego se enfría a t.a. La mezcla de reacción se vierte en solución de $NaHCO_3$ saturada, en donde el producto crudo se precipita. El último filtrado y el sólido crudo se disuelve en CH_2Cl_2, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de EtOAc/hexano para dar 4.2 g (72% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo espumoso. MS: 389.0 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 1.92 min. [(a)].

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

Los siguientes procedimientos análogos para aquellos descritos en el Ejemplo 2, Método B, 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)

nicotinonitrilo se prepara a partir de 5-(3-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo y 4-aminoindol. MS: 389.2 (M+H).

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar 4- cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrilo (Ejemplo 1), 5-(2-bromofenil)-4- cloronicotinonitrilo se prepara a partir de ácido 2-bromofenil acético. Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 113 (Ejemplo 2, Método B), 5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 115 se prepara a partir de 5-(2-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo. MS: 389.0 (M+H).

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar 4- cloro-5-(3,4-dimetoxifenil) nicotinonitrilo (Ejemplo 1), 5-(4-bromofenil)-4- cloronicotinonitrilo se prepara a partir de ácido 4-bromofenil acético. Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 113 (Ejemplo 2, Método B), 5-(4-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 116 se preparan a partir de 5-(4-bromofenil)-4-cloronicotinonitrilo. MS: 389.0 (M+H).

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 113 (Método B), se prepara 5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo. Tiempo de retención HPLC: 8.0 min. [g]; rango de fusión: 208-210 ° C; y HRMS: 429.19278.

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

Una mezcla de 5-(3-bromofenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 113 (39 mg, 0.1 mmol), $(Ph_3P)_4Pd$ (2.3 mg, 0.002 mmol) y 2M de Na_2CO_3 ac. (0.1 mL) en DME (2 mL) se desgasifica al burbujear nitrógeno durante 5 min., luego se agrega ácido 3- aminofenilborónico (17 mg, 0.1 1 mmol) y la mezcla se calienta en reflujo durante 12 h. Después se enfría a t.a., la mezcla se filtra y el filtrado se purifica por HPLC preparativo para dar 5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1H- indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 117. MS: 402 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 1.72 mm. (a)

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

TABLA 3

358

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención HPLC (min.)	IonObservedom/e [M+H]	Rango defusión (°C.)
118	5-(4'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.01[a]	412	N/A
119	5-(4'-aminobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	1.71[a]	402	N/A
120	N-{3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-il}acetamida	1.87[a]	444	N/A
121	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-4-ilfenil)nicotinonitrilo	1.50[a]	388	N/A
122	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida	1.88[a]	458	N/A
123	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida	2.04[a]	498	N/A
124	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(1H-pirrol-3-il)fenil]nicotinonitrilo	1.84[a]	374	N/A
125	5-(2-bromofenil)-4-[(7-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	403.0	N/A

126	5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	9.3[a]	389.0	N/A
127	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3'-metil bifenil-3-il)nicotinonitrilo	2.20[a]	401.5	N/A
128	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo	2.20[a]	401.5	N/A
129	5-(2'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.18[a]	421.9	N/A
130	5-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.23[a]	421.9	N/A
131	5-(4'-clorobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.24[a]	421.9	N/A
132	5-(3'-cianobifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.04[a]	412.5	N/A
133	Ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-3-carboxílico	2.80[a]	431.5	N/A
135	ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico	N/A	431.1	N/A

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención HPLC (min.)	Ion Observedo m/e [M+H]	Rango de fusión (°C.)
136	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo	2.08[a]	393.5	N/A
137	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-3-ilfenil)nicotinonitrilo	1.59[a]	388.5	N/A
138	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-pirimidin-2-ilfenil)nicotinonitrilo	1.80[a]	389.4	N/A
139	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(4-metil-2-tienil)fenil]nicotinonitrilo	2.50[a]	405.1	N/A
140	5-[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.31[a]	433.1	N/A
141	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo	2.39[a]	391.1	N/A
142	5-[3-(3-furil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.30[a]	375.1	N/A
143	5-(2'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.37[a]	419.1	N/A

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención HPLC (min.)	IonObservedom/e [M+H]	Rango defusión (°C.)
144	5-(3'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.38[(a)]	419.1	N/A
145	5-(4'-clorobifenil-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.40[(a)]	419.1	N/A
146	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[2-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo	2.28[(a)]	391.1	N/A
147	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo	N/A	393.2	N/A
148	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-4-carboxamida	N/A	498.3	N/A
149	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo	N/A	484.3	N/A
150	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	N/A	421.1	196-199 (decoms)

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

Se agitan ácido 3-Nitrofenil acético (9.5 g, 52 mmol) y cloruro de tionilo (20 mL) durante la noche a t.a., luego se evapora hasta secado. En un frasco se separa NaH (60% de dispersión en aceite, 5.5 g, 1.4 mmol) se suspende en THF (100 mL) y la mezcla se enfría a 0° C y se agrega terc-butilcianoacetato (8.8 g, 62 mmol). Después de 15 min., una solución de cloruro de 3-nitrofenilacetilo del anterior en THF se agrega en forma de

gotas. La mezcla de reacción se le permite calentar a t.a. y se agita durante 4 h, se apaga mediante la adición de solución salina, y se extrae con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. El residuo se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de terc-butil éster de ácido 2-ciano-4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butírico (9.5 g, 31 mmol) en tolueno (40 mL) se agrega TFA (4 mL) y la solución se calienta a reflujo durante 2 h, luego el disolvente se evapora in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice para dar 4.0 g de 4-(3-nitrofenil)-3- oxo-butironitrilo (37% durante las 2 etapas).

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 101 (Ejemplo 1), 4-(3-nitrofenil)-3-oxo-butironitrilo se convierte a 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)-nicotinonitrilo 151. MS: 356 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 2.50 min. [(a)].

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

A una solución de 4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrilo 151 (9 mg, 0.025 mmol) en MeOH (1 mL) se agregan hidrazina (20 uL) y Níquel raney (2-5 mg). La mezcla se agita durante 2 h luego se filtra a través de celita y el filtrado se concentra para dar el producto reducido crudo que

luego se disuelve en CH_2Cl_2 (1 mL) y piridina (20 uL), y se agrega cloruro de acetilo (20 uL). Después de agitación durante 1 h, la mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica por HPLC preparativo para dar el compuesto del título (4 mg). MS: 366.0 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 1.61 min. [(a)].

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

A una solución agitada de ácido 3-hidroxi-4-metoxifenil acético (24.8 g, 136 mmol) en 200 mL de MeOH se agrega 1 mL de H_2SO_4 y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. El metanol se remueve mediante evaporación in vacuo y el residuo se vierte en solución de $NaHCO_3$ saturada y se extrae con EtOAc (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados luego se lavan con solución salina, se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra in vacuo para producir 23.9 g (90% de rendimiento) de metil éster de ácido 3-hidroxi-4-metoxifenil acético como un aceite amarillo.

A una solución agitada de metil éster de ácido 3 -hidroxi-4-metoxifenil acético (5.0 g, 25.5 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (TBAI, 0.941 g, 2.5 mmol), y 2-bromoetilmetil éter de etilo (4.6 mL, 50.9 mmol) en 150 mL de acetona se agrega Cs_2CO_3 (17.4 g, 53.4 mmol). La mezcla se agita durante 21.5 h en reflujo. La mezcla se concentra y el residuo se particiona entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y se concentran in vacuo para producir 8.15 g de un aceite naranja, que se purifica por

cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 10-50% EtOAc wn hexano para dar 5.33 g (82% de rendimiento) de metil éster de ácido 4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenilacético como un aceite amarillo claro.

A un frasco de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL se agrega 10 mL de THF anhidro y se enfría a -78° C. Se agrega n-Butil litio (2.5 M en hexano, 8.06 mL, 12.9 mmol) y la mezcla se agita durante 5 min. CH_3CN anhidro (0.696 mL, 13.3 mmol) en 5 mL de THF anhidro se agrega en forma de gotas a -78° C. Después de 1 h de agitación, metil éster de ácido 4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenilacético (1.10 g, 4.3 mmol) en 10 mL de THF anhidro se agrega en forma de gotas a la mezcla coloidal blanca resultante. La mezcla de reacción se agita durante 2 h adicionales, seguido por la adición de solución de NH_4CI a -78° C. La solución se calienta a t.a., se diluye con 100 mL agua y se extrae con EtOAc (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan con $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra in vacuo. El producto crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con gradiente 30-60% EtOAc en hexanos para producir 769 mg (68% de rendimiento) de 4-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-oxo- butironitrilo como un aceite incoloro.

A una solución agitada de 4-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-oxo-butironitrilo (9.91 g, 34.5 mmol) en 20 mL de DMF anhidro se agrega DMF-DMA (20.2 mL, 152 mmol). La mezcla resultante se calienta a 100° C durante 15 h y se concentra in vacuo. El material crudo se mezcla con 3,4- dimetoxibencilamina (0.687 mL,

41.4 mmol) en 20 mL de tolueno anhidro y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría, se concentra in vacuo, y se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con gradiente 50-100% de EtOAc/hexano para producir 8.5 g (55% de rendimiento) de 1 -(3,4- dimetoxibencil)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-1,4-dihidro- piridina-3-carbonitrilo como una espuma amarilla/naranja.

Una solución de 1 -(3,4-dimetoxibencil)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (300 mg, 0.666 mmol) y cloruro de litio (LiCl, 254 mg, 6 mmol) en 2.5 mL de $POCl_3$ se calienta a reflujo durante 2.5 h. El exceso de $POCl_3$ se remueve al evaporar in vacuo y luego se coevapora con tolueno. El residuo se disuelve en 100 mL de acetato de etilo y se lava con hidróxido de sodio acuoso en hielo frío al 1N. La capa orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra in vacuo, y el sólido resultante se tritura con alcohol isopropilo para producir 166 mg (78% de rendimiento) de 4-cloro-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-nicotinonitrilo como un sólido blancuzco.

A una solución agitada de 4-cloro-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-nicotinonitrilo (100 mg, 0.313 mmol), 4-aminoindol (62 mg, 0.47 mmol,), DavePhos (37 mg, 0.094 mmol), y K_3PO_4 (99.8 mg, 0.47 mmol) en 4 mL de éter de dimetilo de etilenglicol anhidro se agrega $Pd_2(dba)_3$ (28.7 mg, 0.031 mmol). La mezcla se calienta a 90° C durante 2 h, luego se enfría, se filtra a través de celita, se concentra in vacuo, y se cristaliza mediante trituración con éter/hexano para producir 42.5 mg (33%

de rendimiento) del compuesto del título 153 como un sólido tostado. MS: 415.1 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 7.70 min[(b)].

Se preparan los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 153 y utilizando la amina apropiada, compuestos en la Tabla 4.

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e [M+H]
154	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	7.70[(b)]	415.2
155	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	8.50[(b)]	415.2
156	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	7.85[(b)]	433.1
157	5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	8.50[(b)]	429.1
158	4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	10.7[(b)]	417.0

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar metil éster de ácido 4- metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenilacético en el Ejemplo 9, [3- metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]acetato de etilo se prepara a partir de etil éster de ácido 4-hidroxi-3- metoxifenil acético. 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2- metoxietoxi)fenil] nicotinonitrilo 159 luego se prepara los siguientes procedimientos análogos de

aquellos descritos para preparar 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3- (2-metoxietoxi)fenil]-nicotinonitrilo 153 (Ejemplo 9). MS: 415.2 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 7.9 min[(b)].

Los compuestos en la Tabla 5 se preparan siguiendo los procedimientos descritos para preparar el compuesto 153 de 4-cloro-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil] nicotinonitrilo.

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención HPLC (min)	Ión Observado m/e [M+H]
160	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	7.8[(b)]	415.2
161	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	8.6[(b)]	415.2
162	4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo	7.8[(b)]	433.0
163	5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	8.7[(b)]	429.1

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

Los siguientes procedimientos análogos a aquellos descritos en Ejemplo 9, 4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo 164 se prepara a partir de ácido 3-hidroxifenilacético. MS: 385.2 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 7.10 mm. (b)

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

A una solución agitada de metil éster de ácido 3-hidroxifenilacético (22.6 g, 136 mmol) y p-toluenosulfonato de 2-cloroetilo (40 g, 171 mmol) en 900 mL de acetona se agrega Cs_2CO_3 (88.8 g, 272 mmol) y la mezcla se calienta en reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfría, se filtra, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-7% de EtOAc en hexanos para producir 28.9 g (90% de rendimiento) de metil éster de ácido [3-(2- cloroetoxi)fenil] -acético como un aceite incoloro.

A un frasco de fondo redondo de tres cuellos de 1.0 L se agrega 150 mL de THF anhidro y se enfría a -78° C. n-Butil litio (2.5 M en hexano, 52.5 mL, 131 mmol) se agrega en forma de gotas. CH_3CN anhidro (7.2 mL, 138 mmol) en 150 mL de THF anhidro se agrega posteriormente en forma de gotas al frasco mientras se agita y se enfría. Después de 1 h de agitación, metil éster de ácido [3-(2-

cloroetoxi)fenil]-acético (15 g, 66 mmol) en 20 mL de THF anhidro se agrega en forma de gotas a la mezcla coloidal blanca resultante en el frasco. La mezcla de reacción se agita durante 2 h adicionales, seguido por la adición de mezcla 4:1 de MeOH: ácido acético (AcOH) a -78 °C. La solución se diluye con 500 mL agua y se extrae con EtOAc (4 x 150 mL). La capa orgánica se separa, se seca con $MgSO_4$ anhidro, se filtra, y se concentra in vacuo. EL AcOH residual se remueve al concentrar in vacuo con tolueno. El residuo se pasa a través de gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 para producir 4-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-3-oxo-butironitrilo como un sólido blancuzco, 16.0 g (99% de rendimiento).

A una solución agitada de 4-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-3-oxo-butironitrilo (16.0 g, 67.0 mmol) en 100 mL de DMF anhidro se agrega DMF-DMA (19.7 mL, 148 mmol) y TEA (9.4 mL, 67.0 mmol), y la solución se calienta a 100° C durante 2.5 h. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2, se pasa a través de Magnesol® y se concentra. El material crudo luego se agita con 3,4-dimetoxibencilamina (11 mL, 74 mmol) en 100 mL de tolueno anhidro en reflujo durante 2 h. La reacción se enfría, se concentra in vacuo, y se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para producir 11.8 g (41% de rendimiento) de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-1-(3,4-dimetoxibencil)- 4-oxo-1,4-dihidro-piridina-3-carbonitrilo como un sólido blancuzco.

Una solución de 5-[3-(2-cloroetoxi)-fenil]-1-(3,4-dimetoxibencil)-4- oxo-1,4-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (2.5

g, 5.9 mmol) y LiCl (2.3 g, 53 mmol) en 22 mL de $POCl_3$ se calienta a reflujo durante 2.5 h. El exceso $POCl_3$ se remueve al concentrar in vacuo. El residuo se disuelve en 100 mL de CH_2Cl_2 y se lava con NaOH al 3N enfriado en hielo. La capa orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra, se concentra in vacuo, y se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 30% EtOAc en hexanos para producir 1.3 g (75% de rendimiento) de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]nicotinonitrilo como un sólido blancuzco.

A una solución agitada de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-nicotinonitrilo (200 mg, 0.68 mmol), 4-aminoindol (135 mg, 1 mmol), DavePhos (80 mg, 0.20 mmol), y K_3PO_4 (216 mg, 1 mmol) en 4 mL de éter de dimetilo etilenglicol anhidro se agrega $Pd_2(dba)_3$ (62 mg, 0.07 mmol). La mezcla se calienta a 90° C durante 2 h luego se enfría, se filtra a través de celita, se concentra in vacuo, y se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-50% de MeOH en CH_2Cl_2 para producir 155 mg (59% de rendimiento) de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)-nicotinonitrilo 165 como un sólido tostado. MS: 389.1 (M+H), Tiempo de retención HPLC: 9.60 min. [(a)].

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 165, los compuestos 166 y 167 en la Tabla 6 se preparan de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-nicotinonitrilo.

compuesto	Nombre del compuesto	Tiempo de Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e [M+H]
166	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo	9.91[(a)]	389.1
167	5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-il amino)nicotinonitrilo	9.45[(a)]	389.1

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

Método A: Una solución agitada de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H- indol-4-ilamino)-nicotinonitrilo 165 (100 mg, 0.26 mmol) y N-metilpiperazina (262 mg, 2.6 mmol) en 2.5 mL de EtOH se calienta a 105° C durante 7 h. La reacción se enfría, se vierte en 25 mL de agua, y se enfría a 0° C. El sólido se filtra y se seca in vacuo a 50° C durante la noche para producir 40 mg (34% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido café.

Método B: Una mezcla de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)-nicotinonitrilo 165 (150 mg, 0.39 mmol), N-metilpiperazina (390 mg, 3.9 mmol) y NaI (cantidad catalítica) en DME (2.0 mL) se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se particiona entre $NaHCO_3$ saturado y CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se concentran y se purifican por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-15% de MeOH en CH_2Cl_2 para dar 141 mg (79% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

Los siguientes procedimientos análogos a aquellos descritos en Método A para preparar el compuesto 168, los compuestos 169-171 en la Tabla 7 se preparan de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 165; los compuestos 172 y 173 se preparan de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo 166; y los compuestos 174 y 175 se preparan de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 167. Los siguientes procedimientos análogos a aquellos descritos en Método B para preparar el compuesto 168, los compuestos 176 a 177 en la Tabla 7 se preparan de 5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 167.

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e [M+H]
168	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo	5.01[a]	453.2
169	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-il etoxi)fenil]nicotinonitrilo	5.40[a]	424.2
170	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-il etoxi)fenil]nicotinonitrilo	5.20[a]	440.2
171	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-piperidin-1-il etoxi)fenil]nicotinonitrilo	3.91[a]	438.2
172	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-il etoxi)fenil]nicotinonitrilo	5.97[a]	424.2
173	4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-il etoxi)fenil]nicotinonitrilo	5.52[a]	440.2
174	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-il etoxi)fenil]nicotinonitrilo	5.14[a]	424.2
175	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-il etoxi)fenil]nicotinonitrilo	5.33[a]	440.2
176	5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	1.35[b]	414.4
177	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-{2-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	0.67[b]	467.5

Tabla 7

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

Los siguientes procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 12, se prepara 4-cloro-5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil] nicotinonitrilo a partir de (3-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de

metilo. Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 113 (Ejemplo 2, Método B), 5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 178 se prepara a partir de 4-cloro-5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-nicotinonitrilo. MS: 419.1 (M+H); rango de fusión: 153-155 ° C.

Los siguientes procedimientos para preparar el compuesto 168 (Ejemplo 13, Método A), los compuestos 179-183 en la Tabla 8 se preparan de 5-[3-(2-cloroetoxi)-4- metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 178.

TABLA 8

Compuestos	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min)	Ión Observado m/e [M+H]
179	5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	0.613	456.2
180	5-{3-[2-(diisopropilamino)etoxi]-4-metoxi fenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	0.597	484.2
181	5-{3-[2-(benzilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	1.038	490.2
182	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-metoxietil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	0.456	458.2
183	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]etoxi} fenil)nicotinonitrilo	0.533	498.1

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación del compuesto 168 (Ejemplo 13, Método B), se

prepar

an los

compue

stos

en la

Tabla

9.

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Rango De fusión (°C)
345	5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	7.7[g]	442.2	442.22426	186-188
414	5-(4-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.41[e]	426.2	N/A	N/A
418	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	1.48[e]	438.2	N/A	N/A
415	5-(4-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.43[e]	442.2	N/A	N/A
416	5-(4-{2-[(2-etoxietil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.51[e]	456.2	N/A	N/A
417	5-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.32[e]	455.2	N/A	N/A
421	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	1.35[e]	493.3	N/A	N/A
419	5-{4-[2-(benzilamino)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.62[e]	474.2	N/A	N/A
422	5-{4-[2-(benzilamino)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.47[e]	482.2	N/A	N/A
420	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	1.31[e]	481.3	N/A	N/A

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención HPLC (min.)	Ión Observado [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Rango De fusión (°C)
423	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo	1.56[e]	524.3	N/A	N/A
425	5-{4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.50[e]	481.3	N/A	N/A
426	5-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.36[e]	481.3	N/A	N/A
427	5-(4-{2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.36[e]	497.3	N/A	N/A
428	5-[4-(2-{4-2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.36[e]	524.3	N/A	N/A
433	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	1.47[e]	475.2	N/A	N/A
429	5-{4-[2-((2-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}etoxi)fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.34[e]	492.2	N/A	N/A
434	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	1.44[e]	475.2	N/A	N/A
430	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo	1.53[e]	530.3	N/A	N/A
435	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo	1.76[e]	528.3	N/A	N/A

000377

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]	Rango De fusión (°C)
438	[(4-metil-1H-indol-5-amino]-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	1.3 (g)	504.3	N/A	N/A
474	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo	5.7 (g)	466.3	466.2608	169-170
472	5-{4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}nicotinonitrilo	4.6 (g) (h)	521.3	521.3270	187-189
475	5-{4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo	5.0 (g)	426.3	426.2 2905	180-181
491	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo	4.8 (g)	495.4	495.2 8638	149-151
496	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo	4.4 (g)	467.4	467.2 5576	167-168
502	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo	0.7 (g)	495.4	495.2 8504	204-207
504	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	7.1 (h)	452.2	452.2 46	96.9-98.6
505	5-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	5.9 (h)	468.2	468.2 3924	96.0-97.2

Ejemplo 16: Preparación	520	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil} nicotinonitrilo	6.5[h]	N/A	453.24093	125-128 (decom)

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

A 5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 150 (100 mg, 0.238 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y NMP (0.5 mL), se enfría con baño de agua helada, se agrega $Na(OAc)_3BH$ (264 mg, 1.2 mmol) y N-metilpiperazina (133 µL, 1.2 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante la noche y se particiona entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ ac. Los orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se concentran y se purifican por TLC preparativo eluyendo con 10% de MeOH/CH_2Cl_2 para dar 63 mg (53% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. MS: 505.2 (M+H); rango de fusión: 120-123 ° C.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 184, los compuestos 185-187 en la Tabla 10 se preparan de 5-[3-(5- formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 150.

Compuesto	Nombre del Compuesto	Ión Observado m/e [M+H]	Rango De fusión (°C)
185	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(morfolin-4-il metil)-2-tienil]fenil}nicotinonitrilo	492.1	103-107 (decoms)
186	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-tienil]fenil}nicotinonitrilo	490.2	135-137

187	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil} fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	450.1	102-107 (decoms)

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

Los siguientes procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1, 5-(3- bromo-4-metoxifenil)-4-cloronicotinonitrilo se prepara a partir de (3- bromo-4-metoxifenil)acetato de metilo. Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos anteriormente para preparar el compuesto 101 (Ejemplo 1), 5-(3-bromo-4- metoxifenil)-4-cloronicotinonitrilo se trata con 5-aminoindol para producir 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 188. MS: 419.2 (M+H); rango de fusión: 148-150 ° C.

Los compuestos 189-193 en la Tabla 11 se preparan de 5-(3-bromo-4- metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 188 y el ácido borónico apropiado los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 114 (Ejemplo 6).

Compuesto	Nombre del Compuesto	Ión Observado m/e [M+H]	Rango De fusión (°C)
189	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tienil) fenil]nicotinonitrilo	423.1	122-124
190	5-(4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	451.1	140-142
191	5-(3'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	451.1	134-136
192	5'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentil-2'-metoxibifenil-4-carboxamida	528.2	155-157
193	5-(2'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	451.1	158-160

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos en el Ejemplo I, 5-(3- benciloxifenil)-4-cloronicotinonitrilo se prepara a partir de (3- benciloxifenil)acetato de metilo. Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 113 (Ejemplo 2, Método B), 5-[3-benciloxifenil]-4-(1H- indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 194 se prepara a partir de 5-(3-(benciloxi)fenil)-4-cloronicotinonitrilo. MS: 417.3 (M+H); rango de fusión: 165-166 °C.

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos en el Ejemplo 1, 5-(4-benciloxifenil)-4-cloronicotinonitrilo se prepara a partir de (4- benciloxifenil)acetato de metilo. Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 113 (Ejemplo 2, Método B), 5-[4-benciloxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo 195 se prepara a partir de 5-(4-benciloxifenil)-4- cloronicotinonitrilo. MS: 417.1; rango de fusión: 163-165 ° C.

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

A una solución de ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3- il]bifenil-4-carboxílico 134 (40mg, 0.09 mmol) y BOP (41mg, 0.09 mmol) en DMF (ImL) se agrega solución e metilamina en MeOH ($2M_5$ 47uL, 0.09 mmol) seguido por TEA (19 uL, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 h a t.a. La mezcla de reacción cruda luego se disuelve en dimetilsulfóxido (DMSO, 1 mL) y se purifica por HPLC de fase inversa para dar 16 mg 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-metilbifenil-4-carboxamida 196 (39%). MS: 444.2 (M+H); Tiempo de retención HPLC: 2.10 min. [(a)].

Los compuestos 197-214 en la Tabla 12 se preparan de ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico 134 utilizando un procedimiento análogo para uno descrito anteriormente. De forma similar, los compuestos 215 y 216 en la Tabla 12 se preparan de ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-

001352

ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico 135 utilizando un proced

imient o análog o para uno descri to anteri orment e.

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min)	Ión Observado m/e [M+H]
197	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il] bifenil-4-carboxamida	2.28[a]	486.2
198	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(1-etil propil)bifenil-4-carboxamida	2.30[a]	500.2
199	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)bifenil-4-carboxamida	1.99[a]	474.2
200	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)bifenil-4-carboxamida	2.11[a]	488.2
201	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopropilbifenil-4-carboxamida	2.14[a]	470.2
202	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclohexilbifenil-4-carboxamida	2.35[a]	512.2
203	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bifenil-4-carboxamida	2.04[a]	527.2
204	N-bencil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il] bifenil-4-carboxamida	2.29[a]	520.2
205	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil) bifenil-3-il]nicotinonitrilo	2.23[a]	484.2
206	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil) bifenil-3-il]nicotinonitrilo	2.12[a]	500.2
208	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-ciclopentilbifenil-3-carboxamida	N/A	498.4
209	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida	2.05[a]	502.2
210	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(3-hidroxipropil)bifenil-4-carboxamida	2.03[a]	488.2
207	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]bifenil-3-il]nicotinonitrilo	1.97[a]	513.2

211	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-[2-(metilamino)etil]bifenil-4-carboxamida	1.94[(a)]	487.2
212	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida	2.17[(a)]	521.2
213	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)bifenil-4-carboxamida	2.15[(a)]	521.2
214	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-N-(piridin-4-ilmetil)bifenil-4-carboxamida	2.12[(a)]	521.1
215	N-butil-3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il] bifenil-4-carboxamida	2.26[(a)]	486.2
216	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-hidroxietil)bifenil-4-carboxamida	1.99[(a)]	474.2

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 113 (Ejemplo 2, Método B), el compuesto del

000364

título se prepara a partir de 4- cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo y 5-amino-7-metilindol. MS: 385.3 (M+H).

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 113 (Ejemplo 2, Método B), 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 218 se prepara a partir de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo y 5-amino-4-metilindol. MS: 385.2 (M+H); rango de fusión: 130-133 ° C.

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para preparar el compuesto 113 (Ejemplo 2, Método B), 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[1H-indol-5-il(metil)amino]nicotinonitrilo 219 se prepara a partir de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo y (1H-indol-5-il)-metilamina. MS: 385.1; rango de fusión: 224-226 ° C (decom.).

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

Una mezcla de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (120 mg, 0.44 mmol), 5-hidroxiindol (71 mg, 0.53 mmol) y K_2CO_3 (91 mg,

0.66 mmol) en CH_3CN (4.0 mL) se calienta a 80° C durante 4 h. Después de se enfría a t.a., la mezcla de reacción se diluye con agua (20 mL) y el precipitado se recolecta mediante filtración y se lava con éter que contiene MeOH para dar 121 mg (74%) de 5-(3,4- dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-iloxi)nicotinonitrilo 220 como un sólido tostado. MS: 372.2; rango de fusión: 192-194 ° C.

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

Una mezcla de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (120 mg, 0.44 mmol), ácido indol-5-borónico (77 mg, 0.48 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0.022 mmol) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 mL) en DME (4.0 mL) se calienta a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se particiona entre agua y EtOAc. Los orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para dar un jarabe café, que se purifica por cromatografía preparativa de capa delgada eluyendo con 3% de $MeOH/CH_2Cl_2$ para dar 94 mg (61%) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-il)nicotinonitrilo 221 como un sólido blancuzco. MS: 356.2 (M+H); rango de fusión: 215-217 ° C.

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

Una mezcla de 3-aminobut-3-enonitrilo (100 g, 1.22 mol) y HCl conc. (125 mL) en agua (125 mL) se calienta a 80° C durante 2 h, se enfría a t.a. y se filtra para remover el sólido. El filtrado se extrae con EtOAc y los extractos combinados se secan sobre

Na_2SO_4 y se concentran para dar un residuo semisólido que se destila bajo vacío para dar 77.4 g (76%) de acetoacetonitrilo (73-77°C/3-5 mmHg).

Una mezcla de acetoacetonitrilo (41 g_5 493 mmol), t-butoxibis(dimetil amino)metano (86 g, 493 mmol) y DMF-DMA (263 mL, 1.97 mol) se calienta a 100° C durante la noche y se evapora para remover los volátiles. El residuo se tritura con hexanos/éter (1:1) y los sólidos se recolectan mediante filtración y se lavan con hexanos/éter (1:1) y una cantidad mínima de EtOAc para dar 64.3 g (67%) de 5- (dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enonitrilo como un sólido amarillo claro, que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una mezcla de 5-(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxopent-4-enonitrilo (64.3 g, 333 mmol) y acetato de amonio (126 g, 1.66 mol) en EtOH (1.8 L) se calienta a reflujo durante 60 h y se concentra para remover el disolvente. El residuo semisólido resultante se diluye con EtOAc, se filtra y se lava con EtOAc seguido por CH_2Cl_2. El filtrado se evapora a un volumen reducido. Los sólidos precipitados se recolectan mediante filtración, se lavan con EtOAc y una cantidad mínima de EtOH. El proceso de evaporación y cristalización se repite para obtener más producto sólido del licor madre. Los sólidos combinados blancuzcos se proporcionan 20.9 g de 4-hidroxinicotinonitrilo (53%); rango de fusión: 234-236° C.

Alternativamente, se puede sintetizar 4-hidroxinicotinonitrilo de

000387

acuerdo con los métodos descritos en Broekman, F. W. et ah, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 81: 792-796 (1962).

Una mezcla de 4-hidroxinicotinonitrilo (45.7 g, 381 mmol), yodo (96.6 g, 381 mmol) y NaOH (19.8 g, 825 mmol) en agua (600 mL) se calienta a 85°C durante la noche, se enfría a t.a. y se diluye con agua. El precipitado se recolecta mediante filtración y se lava con agua para dar 57.5 g (61%) de 4-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo como un sólido tostado. Pf >245°C.

Una mezcla de 4-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo (57.5 g, 234 mmol) y $POCl_3$ (200 mL) se calienta a 100° C durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se evapora para remover el exceso de $POCl_3$. El residuo se enfría en un baño de agua helada, se ajusta a pH 8-9 con 10 N de NaOH acuso y se extrae con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo sólido resultante se lava con una cantidad mínima de metanol y cloruro de metileno para dar 46.5 g (75%) de 4-cloro-5-yodonicotinonitrilo como un sólido tostado. Rango de fusión: 120-122° C.

Una mezcla de 4-cloro-5-yodonicotinonitrilo (5.0 g, 18.9 mmol) y 5-amino-4-metilindol (3.0 g, 20.8 mmol) en EtOH (100 mL) se calienta a reflujo durante 3 días, se enfría a t.a. y se diluye con Na_2SO_4 ac. Saturado (300 mL). Los sólidos precipitados se recolectan mediante filtración, se lavan con agua y se secan para dar 5.3 g (75%) de 5-yodo-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo como un sólido gris. Rango de fusión:

000388

192-194° C; MS ($M+H^+$): 375.1.

A una mezcla de 5-yodo-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (200 mg, 0.53 mmol), ácido 2-benzofuranborónico (173 mg, 1.07 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0.027 mmol) en DME (4.0 mL) se agrega 2.0 M de Na_2CO_3 acuoso (0.8 mL). La mezcla resultante se calienta a 80° C durante 2 h, se enfría a t.a. y se filtra. El filtrado se concentra y se purifica por HPLC para dar 35 mg de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 222 como un sólido amarillo. MS: 365.2 (M+H); Tiempo de retención HPLC: 11.4 min. [(a)].

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 222, se preparan los compuestos en la Tabla 13.

- 000389

Compuesto	Nombre del Compuesto	Rango De fusión (°C)	Rango De Retención HPLC (min.)	Tiempo De Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e [M+H]+	HRMS Observado [M+H]+
471	2'-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	N/A	7.2[g]	360.2	360.1	
412	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	1.72[e]	385.2	385.2 0091	N/A
413	5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	3.7[i]	365.4		N/A
453	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2'-(morfolin-4-ilmetil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo	N/A	0.339[f]	425.0		N/A
460	5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	151-153	10.3[g]	N/A		417.1 4818
463	5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	190-192	8.3[g]	359.2		359.0 9612
466	5-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	224-226	11.4[g]	379.3		379.1 5464
467	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo	250(decoms)	4.9[g]	326.2		326.1 3969
477	5-[3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	8.6[g]	N/A	529.1	
468	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo	134-135	8.3[g]	360.2	360.1 0099	
488	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilamino)nicotinonitrilo	235-236	6.2[g]	372.3	372.1	
470	5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	N/A	501.4	501.2 1654	501.2 1649
489	5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	225-227 (decom)	N/A	343.2	343.1 1964	
494	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	9.6[g]	403.2	N/A	
498	4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	N/A	8.8[g]	419.2	419.1 2665	
507	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-morfolin-4-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	>245	5.6[g]	N/A	411.1 9329	

000393

Compuesto	Nombre del Compuesto	Rango De fusión (°C)	Tiempo De Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e $[M+H]^+$	HRMS Observado $[M+H]^+$
508	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-piperidin-1-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	>245	6.0 (g)	409.2414	
523	1-óxido de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo		N/A	8.5 (g)	387.3	387.14545
509	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo	>245	5.5 (g)	N/A	327.13563	
510	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo	>245	9.3 (g)	N/A	410.20928	
511	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo	>245	7.1 (g)	412.3	412.18835	
512	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo	>245	6.9 (g)	396.3	396.19427	
513	5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	>245	6.7 (g)	370.3	370.17834	
514	5-(1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	>245	11.3 (g)	N/A	381.11811	
525	1-butil-3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)urea	142.7-145.2	8.9 (g)	439.1	439.2241	
515	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	N/A	N/A	N/A	389.11768	
526	metil (4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)carbamato		7.8 (g)	398.3	398.1611	
516	5-(5-formil-3-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	241-244 (decoms)	7.4 (g)	359.3	N/A	
527	benzil (4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato	216.4-219.2	10.9 (g)	492.3	492.1830	
517	5-(4-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	240-242 (decoms)	8.0 (g)	343.3	N/A	
519	4-metoxibenzil (4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	>245	115-116	5.1 (g)	11.2 (g)	326.2	522.3	326.14049	522.1946
528	4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato								

Compuesto	Nombre del compuesto	Rango De fusión (°C)	Tiempo De Retención HPLC (min.)	Tiempo De Retención HPLC (min.)	Ion observado m/e [M+H]+	HRMS Observado [M+H]+	HRMS Observado [M+H]+
545	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metoxi-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	7.5(g)		401.2	401.1	
546	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fluoro-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	8.2(g)		389.2	389.1	
551	5-formil-4-[(4-metoxi-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}benzonitrilo	N/A	N/A(g)	7.2	383.3	421	N/A 410
555	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	233-234	N/A(g)	8.8(g)	399.3	399.2	399.1819
556	ácido 3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}benzoico	>250 (descompone)	N/A	6.4(g)	397.4	N/A	N/A
557	5-(2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	7.0(g) 202 (descoms)	N/A	369.3	382	N/A
558	5-(3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	6.7(g)		355.3	N/A	
559	5-(4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	8.4(g)		355.3	N/A	
560	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-fenilnicotinonitrilo	N/A	8.3(g)		355.3	N/A	
561	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-tienil)nicotinonitrilo	N/A	8.0(g)		325.3	N/A	
562	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(3-tienil)nicotinonitrilo	N/A	8.2(g)		331.2	N/A	
563	5-(3-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	7.7(g)		331.2	N/A	
568	3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-1,1-dimetilurea		N/A	6.9(g)	411.4	N/A	
569	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)morfoline-4-carboxamida		N/A	6.8(g)	453.4	N/A	
570	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-nitrofenil)nicotinonitrilo	N/A	7.0(g)		315.3	N/A	
571	5-(4-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	9.0(g)		370.2	N/A	
572	5-(3-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	5.8(g)		340.2	N/A	
573	5-(2-aminofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	6.1(g)		340.2	N/A	
		N/A	7.7(g)		340.2	N/A	

574	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	8.1[g]	368.3	N/A

Compuesto	Nombre del Compuesto	Rango De fusión (°C)	Tiempo De Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e $[M+H]^+$	HRMS Observado $[M+H]^+$
575	5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	8.0[g]	368.3	N/A
576	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H- indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida	N/A	6.6[g]	382.3	N/A
577	N-(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida	N/A	9.3[g]	382.3	N/A
578	N-(3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida	N/A	6.6[g]	382.3	N/A
579	N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-2-metilpropanamida	N/A	8.2[g]	410.4	N/A
580	4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-N-metilbenzamida	N/A	6.1[g]	382.3	N/A

Ejemplo 27:

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos en el Ejemplo 25, 5 -(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 223 se prepara a partir de 5-yodo-4-[(1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo, MS: 395.1 (M+H); rango de fusión: 206-208 ° C (decom.).

A 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 223 (166 mg, 0.38 mmol) en THF (7 mL) se agrega dimetilamina en THF (2.0 M_5 0.58 mL, 1.15 mmol) seguido por ácido acético (126 mg, 2.09 mmol). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 1 h y se agrega dimetilamina adicional (1.2 mL, 2.30 mmol). Después de agitación a t.a. durante una hora adicional, se agrega $Na(OAc)_3BH$ (242 mg, 1.15 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 2 h y se particiona entre HCl diluido y EtOAc. Los extractos acuosos combinados se basifican con $NaHCO_3$ acuoso y se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se concentran y se purifican por cromatografía de columna flash para dar 1 15 mg (65%) de 5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 224 como un sólido amarillo pálido. MS: 424.2 (M+H); Tiempo de retención HPLC: 2.1 min. [(a)].

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 224, se preparan los compuestos en la Tabla 14.

Tabla 14

Compuesto	Nombre del Compuesto	Rango de fusión (°C)	Tiempo de Retención HPLC (min)	Ión Observado m/e [M+H]+	HRMS Observado [M+H]+
382	5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	1.75[e]	424.2	N/A
383	5-(5-{[(2-hidroxietil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	1.69[e]	438.2	N/A
384	5-(5-{[(3-hidroxipropil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	1.71[e]	452.2	N/A
385	5-(5-{[(2,3-dihidroxipropil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	1.71[e]	468.2	N/A
386	5-(5-{[(2,3-dihidroxipropil)(metil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	1.69[e]	482.2	N/A
387	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-[(ciclohexilamino)metil]piperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	N/A	2.04[e]	478.6	N/A
394	5-{5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	1.61[e]	545.3	N/A
395	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	N/A	1.58[e]	547.3	N/A
396	5-{5-[(4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	196-199	1.58[e]	505.3	N/A
392	5-{5-[(4-[(dimetilamino)etil]piperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	1.58[e]	534.3	N/A
		N/A	1.77[e]	492.2	N/A

000395

Compuesto	Nombre del Compuesto	Rango de fusión (°C)	Tiempo de Retención HPLC (min)	Ión Observado m/e [M+H]+	HRMS Observado [M+H]+
397	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo	N/A	1.85	540.2	N/A
407	5-{5-[(dibutilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	1.497(f)	456.1	N/A

Compuesto	Nombre del Compuesto	Rango de fusión (°C)	Tiempo de Retención HPLC (min)	Ión Observado m/e [M+H]+	HRMS Observado [M+H]+
398	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo	N/A	1.85(e)	485.2	N/A
399	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo	N/A	1.75(e)	485.2	N/A
400	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo	N/A	1.71(e)	485.2	N/A
401	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo	N/A	0.914(f)	414.0	N/A
402	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo	N/A	0.388(f)	412.0	N/A
408	5-{5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	0.322(f)	495.3	N/A
404	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(3-piridinilmetil)amino]metil}-2-furil)nicotinonitrilo	N/A	0.288(f)	481.1	N/A
409	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(3-piridinilpropil)amino]metil}-2-furil)nicotinonitrilo	N/A	0.316(f)	398.0	N/A
405	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}-2-furil)nicotinonitrilo	N/A	0.324(f)	497.1	N/A
410	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo	N/A	0.873(f)	430.0	N/A
411	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo	N/A	1.381(f)	496.2	N/A
436	5-(5-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil}-2-furil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	0.280(f)	455.0	N/A

000396

Comp Compuesto	Nombre del Compuesto	Rango de fusión (°C)	Tiempo de Retención HPLC (min)	Ión Observado m/e [M+H]+	HRMS Observado [M+H]+
437	5-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	170-172 (dec.)	7.2[g]	462.3	462.2
449	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo	N/A	0.314[f]	437.0	N/A
451	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo	N/A (decom.)	0.381[f]	424.0	N/A
452	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo	N/A	0.263[f]	381.9	N/A
454	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo	N/A	0.355[f]	437.0	N/A
455	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo	N/A	0.320[f]	408.0	N/A
456	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo	N/A	0.425[f]	424.0	N/A
457	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	0.678[f]	382.0	N/A
459	5-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	5.0[g]	455.4	455.23501
461	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo	212-214	6.9[g]	N/A	462.22967
486	5-{5-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	174-176 (dec.)	5.9[g]	481.4	481.26968

521	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo	171-172	10.7[h]	N/A	493.2168 2

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos en el Ejemplo 25, 5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 225 se prepara a partir de 5- yodo-4-[(1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo. MS: 327.1 (M+H); rango de fusión: 235-237 ° C.

A una suspensión de 5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 225 (100 mg, 0.31 mmol), (1S)-1-bencil-2-hidroxietilcarbamato de terc-butilo (77 mg, 0.31 mmol), y Ph_3P (97 mg, 0.37 mmol) en THF (2.0 mL) se agrega azodicarboxilato de dietilo (64 mg, 0.37 mmol) vía una jeringa durante 6 min. La mezcla resultante se agita a t.a. durante 21 h y se trata con HCl concentrado (-200 mg). Después de calentar a 60° C durante 1 h, la mezcla de reacción se particiona entre $NaHCO_3$ y CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se concentran y se purifican por cromatografía de columna flash de gel de sílice (eluyendo con 4% de MeOH/CH_2Cl_2) para dar 42 mg (30%) de 5-(4-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}fenil)-4-(1H-indol-4-

398

ilamino)nicotinonitrilo 226 como un sólido blanco. MS: 460.4 (M+H); rango de fusión: 83-85 ° C.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos par la preparación de 5-(4-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 226, se prepara 5-(4-{[(2R)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo 458. Tiempo de retención HPLC: 6.2 min. [g]; MS: 460.2 (M+H); punto de ebullición: 95-96 ° C; y HRMS: 460.21519.

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

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos en el Ejemplo 25, 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 227 se prepara a partir de 5-yodo-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo. MS: 409.2 (M+H); rango de fusión: 185-187 ° C.

Se agrega cianoborohidruro de sodio (8.0 mg, 0.13 mmol) en porciones a una mezcla agitada de 5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 227 (40 mg, 0.098 mmol), piperidina (10 mg, 0.12 mmol) y ácido acético (7.0 mg, 0.12 mmol) en EtOH (3.0 mL). La mezcla resultante se agita a t.a. durante la noche y se diluye con CH_2CI_2 (30 mL). Se agregan gel de sílice y bicarbonato de potasio (20 mg) y la mezcla se

concentra para dar un residuo sólido que se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (eluyendo con 3% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar 26 mg (57%) de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo 228 como un sólido blancuzco (MS: 478.3 (M+H); rango de fusión: 180-182 ° C; Tiempo de retención HPLC: 7.1 min.), y 7 mg (18%) de 5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil- 1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 229 como un sólido blancuzco (MS: 41 1 .3 (M+H); rango de fusión: 174-175 ° C, Tiempo de retención HPLC: 8.6 min. [(a)].

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

4-[(4-Metil-1H-indol-5-il)amino]-5~{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}nicotinonitrilo 464. Tiempo de retención HPLC: 4.9 min. [(g)]; MS: 443.4 (M+H); punto de ebullición: 255 ° C (decom.); y HRMS: 443.20223; y

4-[(4-Metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}nicotinonitrilo 468. Tiempo de retención HPLC: 5.2 min. [(B)]; MS: 427.3 (M+H); punto de ebullición: 245 ° C (decom.); y HRMS: 427.22449.

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

A una solución de 4-cloro-5-yodo-nicotinonitrilo (529 mg, 2.0

mmol) en TFA (5 mL) se agrega H_2O_2 (30% en peso en H_2O, 5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se calienta a 50 ° C durante 8 h, y se concentra. Al residuo se agrega $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) seguido por la extracción con EtOAc/THF. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con H_2O, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica por una cromatografía flash (CH_2Cl_2-THF = 10:1) para dar 202 mg (36%) de 4-cloro-5-yodo-1-oxi-nicotinonitrilo como un sólido amarillo pálido.

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

4-Cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (2.0 g, 7.3 mmol) se disuelve en DMF (70 mL) y se trata con CsF (2.2 g, 14.6 mmol). Después la solución resultante se calienta a 80 ° C durante 2 h, CsF adicional (1 g, 7 mmol) se agrega y se continúa calentando durante la noche. El producto crudo se purifica por cromatografía (EtOAc/Hex) para dar 300 mg de 4-fluoro-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil] nicotinonitrilo.

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

3-Metil-4-nitroaniline se trata con yodo y sulfato de plata para dar 2-yodo-5-metil-4-nitroanilina. El tratamiento de la nitroanilina con 2-(trimetilsilil)acetileno bajo las condiciones Sonogashira típicas da 5-metil-4-nitro-2-[(trimetilsilil)etinil]anilina, que se trata con una base en una solución metanólica acuosa para dar 2-etinil-5-metil-4-

nitroanilina. Una ciclización posterior que induce una base en una temperatura elevada da 5-nitro-6-metilindol, que se trata bajo una condición de hidrogenación de alta presión para proporcionar 5-amino-6- metilindol.

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

El tratamiento de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona, se prepara de 4-fluoroindol (ver por ejemplo, EP 0645385A1), con H_2SO_4 concentrado y HNO_3 fumando en ácido acético glacial da 1-(4-fluoro-5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)- etanona. La desprotección del grupo acetilo con Na_2S en etanol acuoso se proporciona 4-fluoro-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol, que se trata con 2,3-diciano-5,6- dicloro-parabenzoquinona (DDQ) para proporcionar 4-fluoro-5-nitroindol. Una hidrogenación posterior sobre Pd/C da 5-amino-4-fluoroindol.

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

El tratamiento de 1-(4-fluoro-5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona con álcali Claisen en CH_3OH da 4-metoxi-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol, que se trata con DDQ seguido por una hidrogenación sobre Pd/C para producir 5-amino- 4-metoxiindol.

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

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

- 000472

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

La adición de EtMgBr un 5-nitroindol seguido por la hidrogenación sobre Pd/C proporciona 5-amino-4-etilindol.

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

Se trata 5-Cloro-2-metil-4-nitroanilina con anhídrido acético en la presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en CH_2Cl_2 para proporcionar N-(5-cloro-2- metil-4-nitrofenil)acetamida, que se hace reaccionar con bromuro de vinil magnesio de -40 ° C a temperatura ambiente para dar N-(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)acetamida. La desprotección del grupo acetilo mediante calentar en una solución de HCl acuoso en la temperatura de reflujo se proporciona 5-amino-7-cloro-4-metilindol.

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

Se hace reaccionar 4-Bromo-3-clorofenol con 1-metil-4-(2-hidroxietil)piperazina bajo condiciones Mitsunobu para proporcionar 1-[2-(4-bromo-3-clorofenoxi)etil]-4-metil-piperazina.

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

00473

Ejemplo 39: Preparación de (5-(2-cloroetoxi)benzofuran-2-il) estanano de tributilo

Se trata 5-Metoxibenzofurano con 2,4,5-colidina y LiI a 170° C para proporcionar benzofuran-5-ol, que se hace reaccionar con 2-cloroetil-p-toluenosulfonato y Cs_2CO_3 para dar 5-(2-cloroetoxi)-1-benzofurano.

El tratamiento de 5-(2-cloroetoxi)-1-benzofurano con n-BuLi durante 16 h seguido por la adición de cloruro de tributiltin a -50 ° C da tributilo (5-(2- cloroetoxi)benzofuran-2-il) estanano hasta calentar a temperatura ambiente.

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

Se hace reaccionar 4-Bromofenol con 2-cloropropil-p-toluenosulfonato y Cs_2CO_3 para dar 1-bromo-4-(3-cloropropoxi)benceno.

El tratamiento de 1-bromo-4-(3-cloropropoxi)benceno con n-BuLi a 0 ° C en la presencia de borato de triisopropilo da 4-(3-cloropropoxi)fenilboronato de diisopropilo hasta calentar a temperatura ambiente.

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

Se hace reaccionar 4-Bromo-2-metoxifenol con 2-cloroetil-p-toluenosulfonato y Cs_2CO_3 a 50° C durante 4 h para dar 1-bromo-4-(2-cloroetoxi)-3- metoxibenceno.

El tratamiento de 1-bromo-4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenceno con n-BuLi a 0 ° C en la presencia de borato de triisopropilo da 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxifenilboronato de diisopropilo hasta calentar a temperatura ambiente.

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

4-Cloro-2-picoleno (10.00 g, 78.74 mmol) en 2-butanona (100 ml) se trata con yoduro de sodio (50.00 g, 335.82 mmol) y ácido yodhídrico (12 ml, 57%) y la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 18 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se particiona entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra para dar un jarabe café oscuro, que se purifica por cromatografía de columna (25% de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-yodo-2-picoleno un jarabe naranja que se cristaliza después a un sólido rojo (12.3 g, 71% de rendimiento).

4-Yodo-2-picoleno (10.00 g, 45.66 mmol) en tetracloruro de carbono seco (200 ml) se trata con NBS (9.75 g, 54.78 mmol) y peróxido benzoilo (550 mg, 2.27 mmol) bajo nitrógeno y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 h. Después se enfría a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el

sólido se lava con diclorometano, que se combina con el filtrado. La solución orgánica combinada se concentra para dar el producto crudo, que se purifica por cromatografía de columna (20% de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-(bromometil)-4-yodopiridina como un sólido amarillo (4.00 g).

2-(Bromometil)-4-yodopiridina (500 mg, 1.68 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se trata con morfolina (1.00 g, 1 1.48 mmol) y yoduro de sodio (13 mg, 0.09 mmol) y la solución resultante se calienta a 90 ° C durante 5 h. Después se enfría a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particiona entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra para dar 4-[(4-yodo-2- piridinil)metil] morfolina como un sólido café (315 mg, 62% de rendimiento).

El tratamiento de 4-[(4-yodo-2-piridinil)metil]morfolina con n-BuLi a 0° C y cloruro de tributiltin se proporciona 4-((4-(tributilestanil)piridin-2-il)metil)morfolina.

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

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

Orto-catechol (4.75 g, 43 mmol), 2-bromo-1-metoxi etano (15 g, 108 mmol), y carbonato de potasio (18 g, 129 mmol) se agitan en 200 mL DMF a 80 ° C durante la noche. La suspensión se particiona entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con agua 4 veces, se

seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra para dar 9.9 g de 1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno.

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

1,2-Bis(2-metoxietoxi)benceno (8.1 g, 31.9 mmol) y N-bromosuccinimida (6.2 g, 35 mmol) se agitan en 50 mL DMF a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluye con 200 mL de EtOAc y se lava con 1N de NaOH y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 9.7 g (92%) de 4-bromo-1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno.

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

4-Bromo-1,2-bis(2-metoxietoxi)benceno (4 g, 12 mmol), bis(pinacolato)diboron (3.5 g, 13.8 mmol), KOAc (3.5 g, 36 mmol), y Pd(dppf)2Cl_2 (490 mg, 0.6 mmol) se mezclan en 50 mL de DMSO y la suspensión resultante se calienta a 80 ° C durante la noche. La reacción se diluye con EtOAc y se lava 4 veces con agua. La capa orgánica se concentra para proporcionar el producto crudo, que se purifica por cromatografía de gel de sílice (EtO Ac/Hex) para dar 4.8 g de 2-(3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2- dioxaborolano.

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

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-

000497

il)fenol (1 g, 4.5 mmol), 2-metoxietanol (450 mg , 5.9 mmol), y trifenilfosfino (1.6 g, 5.9 mmol) en THF (35 mL) se agrega en forma de gotas azodicarboxilato de dietilo (2.7 ml, 5.9 mmol, 40% en tolueno) a 0-5 ° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h y se particiona entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo /hexano, 5% a 20%) para proporcionar 989 mg (79%) de 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un sólido blanco.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos anteriormente, los siguientes éster borónicos se preparan: 2-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolano, 2-[4-(4-clorobutoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolano, y 2-[3-(4-clorobutoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

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

A una solución de 1-benzofuran-5-carbonitrilo (5.0 g, 34.9 mmol) en CH_2Cl_2 bajo nitrógeno de -15 a -20° C se agrega DIBAL-H (41.9 mL, 41.9 mmol, 1M/heptano), mantiene la temperatura de reacción delante de -15 ° C, y la mezcla de reacción se agita de -15 a -20 ° C durante 10 min adicionales. La mezcla de reacción luego se apaga vía en forma de gotas la adición de 2N de HCl acuoso, manteniendo la temperatura delante de la temperatura ambiente. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato

de sodio, y se concentra para dar 4.0 g (78%) de 1- benzofuran-5-carbaldehído como un aceite amarillo.

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

A una solución de N-metilpiperazina (0.75 g, 7.5 mmol) en hexano (15 mL) a 0 ° C bajo nitrógeno se agrega en forma de gotas una solución de n-BuLi (3 mL, 7.43 mmol, 2.5M/hexanos), y la mezcla de reacción se agita a 0 ° C durante 40 min. 1-Benzofuran-5-carbaldehído (1.0 g, 6.8 mmol) se agrega en forma de gotas a la mezcla de reacción a 0 ° C y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 15 min. Después de la adición de tetrametiletilenodiamina (TMEDA) (1.7 g, 14.96 mmol), una solución de n-BuLi (6.0 mL, 14.86 mmol, 2.5M/hexanos) se agrega en forma de gotas a la mezcla de reacción a 0° C y la mezcla de reacción se le permite calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante un total de 18 h. Después de la mezcla de reacción se enfría a 0 ° C y se agrega THF (30 mL), la mezcla de reacción se enfría a -50 ° C, cloruro de tributiltin (4.87 g, 14.96 mmol) se agrega en forma de gotas, y la mezcla de reacción se agita a -50 ° C durante 15 min. y a temperatura ambiente durante 5-6 h. La mezcla de reacción se apaga con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrae en éter de dietilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra y el producto crudo se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano, 2 %) para dar 1.0 g (34%) de 2-(tributilestanil)-1 -benzofuran-5-carbaldehído como un aceite amarillo.

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

1-Benzofuran-5-carbaldehído se trata con piperidina y triacetoxiborohidruro de sodio bajo el protocolo de aminación reductivo estándar para proporcionar 1-(5-benzofuranilmetil)piperidina.

El tratamiento de 1-(5-benzofuranimetil)piperidina con butil litio y trimetilborato en temperatura baja se proporciona 5-(piperidin-1 -ilmetil)benzofuran-2-ilboronato de dimetilo.

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

Una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (2.5 g, 6.7 mmol), 2-(tributilestanil)-1-benzofuran-5-carbaldehído (4.35 g, 10 mmol), y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (0.38 g, 0.34 mmol) en DMF (25 mL) se calienta a 120 ° C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se particiona entre acetato de etilo y agua, que resulta en una suspensión. El material insoluble se remueve mediante filtración y el residuo se lava con acetato de etilo. La capa orgánica (del filtrado) se lava con agua dos veces y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra y el residuo se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano, 1:1) para dar 2.0 g (76%) de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo como un sólido amarillo. Tiempo de

retención HPLC: 10.7 min. [h]; MS: 393.2 (M + H); punto de ebullición: 235-237 ° C; y HRMS: 393.13484.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 465, se preparan los compuestos en la Tabla 15.

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e [M+H]
484	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	10.5 [g]	379.2
495	5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	393.2

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

A una solución de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (800 mg, 2.04 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (40 mL) y NMP (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agrega N-metilpiperazina (613 mg, 6.12 mmol) seguido por ácido acético glacial (674 mg, 1 1.22 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega

triacetoxiborohidruro de Sodio (2.38 g, 11.22 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se particiona entre CH_2CI_2 y 1N de HCl acuoso. La capa acuosa se lava con CH_2CI_2 y se trata con 1N de NaOH acuoso en donde los sólidos se precipitan. Los sólidos se recolectan y se disuelven en CH_2Cl_2. La solución se lava con agua dos veces y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra y el residuo se purifica por cromatografía de columna ($MeOH/CH_2Cl_2$, 6% a 7.5%) para dar 560 mg (58%) de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo como un sólido amarillo. Tiempo de retención HPLC: 5.9 min. [(e)]; rango de fusión: 162-165 ° C (decom.); y HRMS: 477.24093.

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

Un procedimiento alternativo para preparar 5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 392 se describe adelante (comparar el Ejemplo 27).

A una suspensión de 5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H- indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (200 mg, 0.51 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (IO mL) y NMP (1 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agrega 4-(hidroximetil)piperidina (176 mg, 1.53 mmol) seguido por ácido acético glacial (153 mg, 2.55 mmol) y la

mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5 h. triacetoxiborohidruro de sodio (540 mg, 2.55 mmol) se agrega en porciones a 0 ° C y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se particiona entre CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía de columna flash ($MeOH/CH_2Cl_2$, 3% a 20%) para dar 128 mg (51%) de 5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 392 como un sólido amarillo y 23.8 mg de 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 481 como un sólido amarillo. El compuesto 392: Tiempo de retención HPLC: 6.4 min. [(s)]; rango de fusión: 196-199 ° C; y HRMS: 395.15023. Compuesto 481: Tiempo de retención HPLC: 8.9 min. [(g)]; MS: 395.3 (M + H); rango de fusión: 232-234 ° C; y HRMS: 395.15023.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 392 y 5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 481, se preparan los compuestos en la Tabla 16.

Compuesto	Nombre del Compuesto	Rango de fusión (°C)	Tiempo de Retención HPLC (min.)	Ión observado m/e [M+H]	HRMS Observado [M+H]
518	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tienil}nicotinonitrilo	185-187	N/A	443.4	443.20262
390	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo	125 (descoms)	5.3[g]	491.4	491.25451
485	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrilo	192-194	5.8[g]	463.4	463.22532
497	4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrilo	202.4-205.2	6.0[g]	477.4	477.2395
499	5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	9.0[g]	395.3	395.14956
500	5-{5-[(dietilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	6.9[g]	450.3	450.2296
536	tert-butil 4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazine-1-carboxilate	183-185	N/A	563.4	563.2768
538	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo	239-241	N/A	541.3	541.2011

Ejemplo 51: Preparación de la sal de 4-[(4-metil-1H-indol-5-ilamino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-1-il)nicotinonitrilo trifluoroacético	539	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-yl}nicotinonitrilo	165-168	3.4[g]	441.3	441.2510
	552	5-{2-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	4.8[g]	467.4	N/A
	553	5-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-yl}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	129-132	7.8[j]	N/A	N/A
	554	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metil-4-óxidopiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-yl}nicotinonitrilo	120 (decoms)	6.7[g]	493.5	N/A

Una mezcla de 4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}- 1 -benzofuran-5-il)metil]piperazina- 1 -carboxilato de terc-butilo (63 mg, 0.1 1 mmol) en 10% de ácido trifluoroacético/CH_2Cl_2 se agita a temperatura ambiente durante 4 h, se concentra in vacuo, y el residuo se purifica por HPLC preparativo (columna: Prodigy ODS3, 4.6 x 150 mm, de Fenomenex (Torrance, CA); fase móvil A: 0.02% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua; fase móvil B: 0.02% TFA en CH_3CN_5 10-95% B en 25 minutos (min.); proporción de flujo: 1.0 mL/min; temperatura de columna: 40° C; longitud de onda de detección: 254 y 215 nm.) para proporcionar 46 mg (50%) de la sal de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-

000415

il]nicotinonitrilo trifluoroacético 540 como un sólido naranja. Tiempo de retención HPLC: 5.8 min. [(e)]; MS: 463.3 (M + H); punto de ebullición: 113-1 15 ° C; y HRMS: 463.2234.

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

Una solución de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-cloronicotinonitrilo (120 mg, 0.44 mmol) y 4-metil-7-aminoindol (77.8 mg, 0.52 mmol) en etanol (2.5 mL) se calienta a la temperatura de reflujo durante 24 h y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con NH_4OH acuoso y se concentra in vacuo, y el residuo se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/CH_2Cl_2 de 5% a 25%) para proporcionar a 48 mg (29%) de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino]nicotinonitrilo 530 como un sólido blancuzco. Tiempo de retención HPLC: 9.0 min. [(ε)]; MS: 385.3 (M + H); y HRMS: 385.1659.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-7-il)amino]nicotinonitrilo 530, se prepara 5- (3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-7-ilamino)nicotinonitrilo 544. Tiempo de retención HPLC: 8.6 min. [(g)]; HRMS: 371.1498; rango de fusión: 205-207 ° C.

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

Una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (250 mg, 0.67 mmol), 1-metil-5-

(tributilestanil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (ver por ejemplo, la patente U.S. No. 6,521,618) (401 mg, 1.0 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (24 mg, 0.034 mmol), y trietilamina (74.9 mg, 0.74 mmol) en dioxano (6 mL) se calienta a la temperatura de reflujo durante 22 h, se enfría a temperatura ambiente, y se concentra in vacuo. El residuo se suspende en CH_2Cl_2 y se filtra y el sólido se lava con CH_2Cl_2. El filtrado combinado y los lavados se concentran in vacuo y el residuo se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo /CH_2Cl_2, 20% a 90%; MeOH/ acetato de etilo, 5%) para proporcionar 103 mg (43%) de 5-(2-formil-1-metil- 1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 537 como un sólido amarillo oscuro. MS: 355.2 (M + H); rango de fusión: 200-202 ° C; y HRMS: 357.1458.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 537, se preparan los

Comp. esto	Nombre del Compuesto	Rango de fusión (°C.)	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión observado m/e [M+H]	HRMS observado [M+H]
542	5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	239-241	4.2[g]	329.2	329.1510;
564	5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	4.4[g]	329.3	N/A

compuestos en la Tabla 17.

565	4'-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo	N/A	8.1[g]	326.3	N/A

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

Una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (120 mg, 0.32 mmol), 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol (340 mg, 0.91 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (28 mg, 0.04 mmol), y trietilamina (36 mg, 0.35 mmol) en dioxano (4 mL) se calienta a reflujo durante 24 h. 4-[(4-Metil- 1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)nicotinonitrilo se obtiene siguiendo el trabajo y los procedimientos de purificación como se describe para la preparación de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 541. Tiempo de retención HPLC: 10.1 min. [g]; MS: 332.2 (M + H); rango de fusión: 245-247 ° C; y HRMS: 332.0964.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 541, 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-4-il)nicotinonitrilo 543 se prepara. Tiempo de retención HPLC: 7.7 min. , MS: 332.2 (M + H); rango de fusión: 245-247 ° C; y HRMS: 332.0966.

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

Una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (100 mg, 0.27 mmol), 2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolano (98 mg, 0.35 mmol), y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (16 mg, 0.014 mmol) en DME (6 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado(4 mL) se calienta a 95 ° C durante 3 h, se enfría a temperatura ambiente, y se trata con agua. El precipitado se filtra, se lava con agua, se seca in vacuo, y se purifica por cromatografía de columna flash (MeOH/ CH_2Cl_2, 2% a 4%) para proporcionar 75 mg (70%) de 5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo como un sólido tostado. Tiempo de retención HPLC: 8.2 min. [(g)]; MS: 399.3 (M + H); rango de fusión: 208-210 ° C; y HRMS: 399.18056.

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

Una mezcla de 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (100 mg, 0.27 mmol), 2-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2- dioxaborolano (98 mg, 0.35 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (16 mg, 0.014 mmol) en DME (6 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 mL) se calienta a 95 ° C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se particiona entre diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra in vacuo, y el residuo se purifica por cromatografía de columna flash (MeOH/ CH_2Cl_2, 1% a 5%) para proporcionar 71 mg (66%) de 5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo como un sólido tostado. Tiempo de

000419

retención HPLC: 8.3 min.[e]; MS: 399.3 (M + H); rango de fusión: 158- 160 ° C; y HRMS: 399.18291.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 483, 5-[4-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 490 y se preparan 5-[3-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 501. Compuesto 490: Tiempo de retención HPLC: 11.1 min. [ε]; MS: 431.3 (M+H); punto de ebullición: 157-159 ° C; y HRMS: 431.16279; y compuesto 501: Tiempo de retención HPLC: 11.2 min. [E]; MS: 431.3 (M+H); punto de ebullición: 151-153 °C; y HRMS: 431.16345.

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

A una solución de 1-[4-bromo-2-furil)metil]-4-metilpiperazina (ver por ejemplo. J. Med. Chem., 49, 7868, (2006)) (145 mg, 0.56 mmol), y triisopropilborato (132 mg, 0.16 mL, 0.7 mmol) en THF se agrega en forma de gotas n-BuLi (0.3 ml, 0.76 mmol, 2.5M/hexano) a -78 ° C y la mezcla de reacción se agita a -78 ° C durante 3 h y se calienta a temperatura ambiente in 1 h. Unas pocas gotas de agua se agregan y la mezcla se concentra in vacuo. Al residuo se agrega 5-yodo-4[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (100 mg, 0.27 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-CH_2Cl_2 $(dppf)_2PdCl_2$, 12 mg, 0.014 mmol), DME (6 mL) y Na_2CO_3 acuoso saturado (4 mL) y la mezcla resultante se calienta a 85 ° C

durante 1.5 h y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se particiona entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía de columna flash ($MeOH/CH_2Cl_2$, 5% a 20%) para proporcionar 68 mg (57%) de 4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil}nicotinonitrilo como un sólido tostado claro. Tiempo de retención HPLC: 4.8 min. [(e)]; Punto de ebullición: 129 ° C (decom.); y HRMS: 427.22597.

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

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5- yodonicotinonitrilo (405 mg, 1 mmol) en DMF (7 mL) se agrega 2-(tributilestanil)-1-benzofuran-5-carbaldehído (609 mg, 1.4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (1 10 mg, 0.1 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se calienta a 110 ° C durante 1.5 h y se enfría a temperatura ambiente y se agrega acetato de etilo a la mezcla resultante. La fase orgánica se lava con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra y el residuo se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/hexano) para dar 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo como un sólido amarillo (351 mg, 82%). Tiempo de retención HPLC: 12.4 min. [(e)]; y MS: 427.3 (M + H).

Ejemplo 59: Preparación de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-

il)amino]-5-{5-[(4-nietilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo 529

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5- (5-formil-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo (106 mg, 0.25 mmol) en THF (3 mL) y EtOH (1 mL) se agrega 1-metilpiperazina (75 mg, 0.75 mmol) y ácido acético (75 mg, 1.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (159 mg, 0.75 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se agita a temperatura ambiente durante la noche, y se concentra. Se agrega 1N de HCl acuoso y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se basifica a pH de 10 al agregar carbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran para dar 4-[(7-cloro-4-metil-1H- indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo como un sólido amarillo (68 mg, 53%). Tiempo de retención HPLC: 7.0 min. [g]; y MS: 51 1.5 (M + H).

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

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5- (5-formil-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo (200 mg, 0.47 mmol) en THF (5 mL) y EtOH (2 mL) se agrega 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (262 mg, 1.41 mmol) y ácido acético (54 mg, 0.9 mmol) y la mezcla de reacción se agita a

001422

temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (398 mg, 1.88 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después la reacción se concentra, se agrega acetato de etilo; y la fase orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/hexano) para dar 4-[(2-{4-[(7-cloro-4- metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (203 mg, 73%). Tiempo de retención HPLC: 9.5 min. [(ε)]; MS: 597.4 (M + H); y HRMS: 597.2378.

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

Una solución de 4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino] -5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (176 mg, 0.29 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 4 h y se concentra para proporcionar 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo como un sólido amarillo en producción cuantitativa (182 mg). Tiempo de retención HPLC: 6.5 min. [(ε)]; MS: 497.3 (M + H); y HRMS: 497.1851.

Ejemplo 62: Preparación de 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-

metil-1H- indol-5-il)amino]nicotinonitrilo 531

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5- yodonicotinonitrilo (122 mg, 0.3 mmol) en DMF (4 mL) se agrega ácido 2-benzofuranborónico (162 mg, 0.4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (34 mg, 0.03 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calienta a 60 ° C durante la noche. Después que la solución se enfría a temperatura ambiente, se agrega acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/hexano) para dar 5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (18 mg, 15%). Tiempo de retención HPLC: 13.4 min. [g]; MS: 399.3 (M + H); y HRMS: 399.1009.

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

A una solución agitada de 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5- yodonicotinonitrilo (534 mg, 1.3 mmol) en DME (30 mL) se agrega 4- (2-cloroetoxi)fenilboronato de diisopropilo (754 mg, 2.6 mmol), solución de carbonato de sodio (2.7 mL de solución 2M, 5.4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (150 mg, 0.15mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calienta a 80 ° C durante 6 h y se enfría a temperatura ambiente. Se agrega acetato de etilo y la fase orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada y solución de cloruro

de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/hexano) para dar 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino] nicotinonitrilo como un sólido amarillo (482 mg, 84%). Tiempo de retención HPLC: 10.7 min. [g] y MS: 437.2 (M + H).

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

Una solución de 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (144 mg, 0.3 mmol) y 1-metilpiperazina (330 mg, 3.3 mmol) en DME (3 mL) se agita a 110 ° C durante 48 h. Después la solución se concentra, se agrega 1N de HCl y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se ajusta a pH de 10 al agregar carbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran para dar 4-[(7-cloro-4-metil-1H- indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo como un sólido amarillo (140 mg, 84% de rendimiento). Tiempo de retención HPLC: 5.1 min. [g]; MS: 501.3 (M + H); y HRMS: 501.2159.

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

Una solución de 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo (144 mg, 0.3 mmol) y

dimetilamina (1.7 mL de una solución 2.0 M en THF, 3.4 mmol) en DME (3 mL) en un tubo sellado se agita a 110 ° C durante 48 h y se enfría a temperatura ambiente. Después la solución resultante se concentra, se agrega 1 N de HCl acuoso y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo y la solución acuosa se ajusta a pH de 10 al agregar carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran para dar 4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2- (dimetilamino)etoxi]fenil} nicotinonitrilo como un sólido amarillo (109 mg, 74%). Tiempo de retención HPLC: 5.1 min. [g]; MS: 446.3 (M + H); y HRMS: 446.1743.

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

Una mezcla de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (74 mg, 0.27 mmol), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (58 mg, 0.40 mmol) y trietilamina (40 mg, 0.40 mmol) en 3 mL de DMF se calienta a 60 ° C durante la noche, se enfría a temperatura ambiente, y se concentra hasta secado. El residuo se disuelve en 3 mL de DMSO, se filtra, y se purifica por un HPLC preparativo para dar 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino}nicotinonitrilo como una sal de TFA (67 mg). Tiempo de retención HPLC: 1.24 min. [k]; MS: 382.2 (M + H).

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino}nicotinonitrilo 439, se preparan los compuestos

en la

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e [M+H]
440	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}nicotinonitrilo	1.24[k]	396.2
446	4-[(cis-4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	1.27[k]	353.2
447	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]amino}nicotinonitrilo	1.3[k]	381.2
448	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}nicotinonitrilo	1.25[k]	367.2
524	4-[(trans-4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	5.4[h]	353.2;

Tabla 18.

Ejemplo 67: Preparación de 4-({[trans-4-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo 441

Una solución de 4-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (0.27 mmol, 74 mg), trans-terc-butilo (4-(aminometil)ciclohexil)metilcarbamato (0.40 mmol, 97 mg), y trietilamina (0.40 mmol, 40 mg) en 3 mL de DMF se calienta a 60 °C durante la noche, se enfría a temperatura ambiente, y se concentra hasta secado. Una mezcla de diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) se agrega al residuo, y, después de permanecer durante 1h a t.a., la solución se concentra hasta secado, se redisuelve en 3 mL de DMSO, se filtra, y se purifica por un HPLC preparativo para dar 4-({[trans-4-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-

000427

dimetoxifenil)nicotinonitrilo como una sal de TFA (92 mg). Tiempo de retención HPLC: 1.33 min. [k] y MS: 381.2 (M + H).

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 4-({[trans-4-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo 441, se preparan los compuestos en la Tabla 19.

Comp. esto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión Observado m/e [M+H]
442	4-{[(trans-4-aminociclohexil)metil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	1.27[k]	367.2
443	4-({[cis-3-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo	1.37[k]	381.2
444	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-piperidin-4-iletil)amino]nicotinonitrilo	1.28[k]	367.2
445	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]nicotinonitrilo	1.22[k]	353.2

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

Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (ver por ejemplo, Tetrahedron Lett., 45(11), 2317-2319 (2004)) (0.30 mmol, 51 mg) y 4-fluoro-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil] nicotinonitrilo (0.23 mmol, 60 mg) en 2 mL de DMSO se calienta a 100 ° C durante la noche. El producto se purifica por un HPLC preparativo seguido por cromatografía de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para dar 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo (23 mg). Tiempo de retención HPLC: 7.9 min. [g] y MS: 406.2 (M + H) y HRMS:

001428

406.10747.

Los siguientes procedimientos análogos de aquellos descritos para la preparación de 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo 522, se prepara 4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2.,3-b]piridin-5-il)amino]-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo 492. Tiempo de retención HPLC: 8.5 min. [g] y HRMS: 450.13144.

Los compuestos adicionales en la Tabla 20 se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en los esquemas anteriores y/o mediante métodos sintéticos estándar y procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión observado m/e [M+H]	Rango De Fusión (°C.)
230	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	4.1[c]	469.2	N/A
231	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil} nicotinonitrilo	4.0[c]	482.3	N/A
232	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	3.8[c]	468.2	N/A
233	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tiomorfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	4.4[c]	485.2	N/A
234	5-{3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrilo	4.0[c]	496.3	N/A
235	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	4.5[c]	467.2	N/A
236	5-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxi fenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	4.0[c]	427.2	N/A
237	5-(3-{2-[bis(2-hidroxietil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrilo	3.8[c]	487.2	N/A
238	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrilo	4.1[c]	483.2	N/A
239	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etoxi}fenil) nicotinonitrilo	4.0[c]	490.2	N/A
240	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etoxi}fenil) nicotinonitrilo	3.9[c]	490.2	N/A

compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión observado m/e [M+H]	Rango De Fusión (°C.)
241	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}fenil) nicotinonitrilo	4.5[c]	490.2	N/A
242	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	5.2[c]	503.2	N/A
243	5-{3-[2-(ciclopentilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrilo	4.7[c]	467.3	N/A
244	5-{3-[2-(ciclohexilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrilo	5.0[c]	481.3	N/A
245	5-(3-{2-[(2-furilmetil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrilo	4.6[c]	479.2	N/A
246	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.5[c]	449.1	N/A
247	5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	2.6[c]	462.2	N/A
248	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	2.5[c]	467.2	N/A
249	5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	1.9[c]	443.2	N/A
250	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	2.8[c]	517.2	N/A
251	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-4-iletil)amino]etoxi}fenil) nicotinonitrilo	2.3[c]	50.42	N/A
252	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]etoxi}fenil) nicotinonitrilo	2.3[c]	504.2	N/A
253	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-4-iletil)amino]etoxi}fenil) nicotinonitrilo	2.2[c]	504.2	N/A
254	5-[3-(3-dimetilamino)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	1.8[c]	354.2	N/A
255	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(metilsulfonil) fenil]nicotinonitrilo	1.7[c]	389.7	N/A

compu esto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión observado m/e [M+H]	Rango De Fusión (°C.)
256	N-{3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanesulfonamida	1.7[c]	404.1	N/A
257	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1H-indol-5-il amino)nicotinonitrilo	2.4[c]	328.2	N/A
258	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-tienil) nicotinonitrilo	2.3[c]	316.1	N/A
270	5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(1H-indol-4-il amino)nicotinonitrilo	1.6[c]	341.1	N/A
259	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo	1.8[c]	311.1	N/A
271	5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	1.4[c]	368.2	N/A
260	5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2.4[c]	354.1	N/A
272	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{5-[(prop-2-yn-1-il amino)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo	2.2[c]	434.2	N/A
261	4-(1H-indol-5-ilamino)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo	1.8[c]	311.1	N/A
273	5-{3-[(butilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2.3[c]	452.3	N/A
262	5-(3-furil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.2[c]	300.1	N/A
263	5-(1H-indol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.3[c]	349.1	N/A
264	5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.4[c]	368.1	N/A
265	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-pirimidin-5-il nicotinonitrilo	1.4[c]	312.1	N/A
266	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)nicotinonitrilo	1.8[c]	342.1	N/A
267	4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-tienil) nicotinonitrilo	2.3[c]	316.1	N/A
268	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino) nicotinonitrilo	2.7[c]	350.1	N/A
274	5-(5-{[(2-hidroxietil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	2.1[c]	440.2	N/A
275	5-(5-{[(3-hidroxipropil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	2.1[c]	454.3	N/A
276	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(3-metoxi propil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrilo	2.2[c]	468.3	N/A
277	5-(5-{[(4-hidroxibutil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	2.2[c]	468.3	N/A

compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión observado m/e [M+H]	Rango De Fusión (°C.)
278	5-{5-[(ciclopropilamino)metil]-1-benzotien-2-yl}-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	2.2[c]	436.2	N/A
280	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{5-[(piridin-3-ilamino)metil]-1-benzotien-2-il} nicotinonitrilo	2.2[d]	450.3	N/A
279	5-{5-[{[ciclopropilmetil]amino}metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	2.3[c]	450.3	N/A
281	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotien-2-il] nicotinonitrilo	2.2[c]	466.3	N/A
282	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(2-morfolin-4-iletil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrilo	2.1[c]	509.3	N/A
283	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo	2.3[c]	464.3	N/A
284	5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	2.2[c]	494.3	N/A
285	5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	3.0[c]	397.2	N/A
286	5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	2.4[c]	486.3	N/A
287	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(2-feniletil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo	2.5[c]	500.3	N/A
288	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrilo	2.3[c]	487.3	N/A
289	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrilo	2.2[c]	487.3	N/A
290	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il) nicotinonitrilo	2.2[c]	487.3	N/A

001433

compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión observado m/e [M+H]	Rango De Fusión (°C.)
292	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo	2.4[d]	355.4	N/A
293	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-6-ilamino)nicotinonitrilo	2.7[d]	355.4	N/A
305	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	399.2	190-192
294	5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo	2.4[d]	320.8	N/A
306	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	9.4[a]	435.2	N/A
295	4-(1H-indazol-5-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo	2.7[d]	342.4	N/A
296	4-(1H-indazol-6-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo	2.8[d]	341.7	N/A
297	4-[(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)amino]-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo	2.5[d]	413.7	N/A
298	5-(3-bromofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	403.2	N/A
299	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	5.1[a]	470.3	172-174
300	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo	N/A	483.2	99-102 (deco ms)
301	5-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/A	428.2	179-181 (deco ms)
302	5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/A	484.2	107-110 (deco ms)
303	5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/A	419.2	171-173
307	5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	6.9[a]	464.2	N/A
304	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo	3.6[c]	407.2	N/A
308	3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida	7.9[a]	502.2	N/A
309	3'-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida	8.0[a]	516.3	N/A
310	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]nicotinonitrilo	10.8[a]	379.1	N/A

compu esto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión observado m/e [M+H]	Rango De Fusión (°C.)
311	5-(3-cianofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	6.5[a]	350.1	N/A
312	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzamida	6.9[a]	382.2	N/A
313	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenesulfonamida	5.0[a]	418.2	N/A
314	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida	5.8[a]	354.2	N/A
315	5-[5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil]-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	6.1[a]	450.3	N/A
316	2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida	6.6[a]	418.2	N/A
317	5-(1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	5.9[a]	404.2	N/A
318	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	11.5[a]	351.2	N/A
319	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-metoxifenil)amino]etoxi}fenil) nicotinonitrilo	12.3[a]	504.3	N/A
320	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1H-indol-3-il}nicotinonitrilo	9.0[a]	418.2	N/A
321	5-(3-cianofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	6.5[a]	350.1	N/A
322	3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida	N/A	367.1	>245
323	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxifenil) nicotinonitrilo	N/A	341.2	204-206 (deco ms)
324	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(2-metoxifenil) nicotinonitrilo	N/A	341.2	>245
325	5-[4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]metanesulfonamida	N/A	350.2	242-244 (deco ms)
326	4-(5-ciano-4-{1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzenesulfonamida	8.4 [a]	418.3	N/A
327	ácido 3-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzoico	6.4[a]	355.2	N/A
328	5-[3-(aminometil)fenil]-4-(1H-indol-4-il amino)nicotinonitrilo	4.0[a]	340.2	N/A
329	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo	6.1[a]	387.2	N/A
330	4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)benzamida	6.6[a]	412.3	N/A
331	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil) nicotinonitrilo	N/A	518.3	202-204
332	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/A	389.2	190-191
333	5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	3.2[a]	421.2	N/A

compu esto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención HPLC (min.)	Ión observado m/e [M+H]	Rango De Fusión (°C.)
335	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo	N/A	453.3	114-115
336	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	385.2	N/A
337	5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-il amino)nicotinonitrilo	N/A	374.9	192-193
338	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}etoxi) fenil]nicotinonitrilo	0.7(c)	525.1	N/A
339	5-[3-(2-{[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino} etoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-il amino)nicotinonitrilo	0.45(c)	494.0	N/A
340	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]etoxi}fenil) nicotinonitrilo	0.43(c)	571.1	N/A
341	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo	0.24(c)	571.1	N/A
342	5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino] etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	3.0(c)	531.1	N/A
343	5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il) amino]nicotinonitrilo	2.4(c)	495.1	N/A
344	5-(3-metoxi-4-{2-[(3-fenilpropil)amino] etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	1.6(c)	532.1	N/A
348	5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	403.1	200-202
349	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	385.1	112-115
350	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil} nicotinonitrilo	4.60(c)	467.2	215-217 (decoms)
351	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo	N/A	454.2	154-156
352	5-(1-benzofuran-3-il)-4-(1H-indol-4-ilamino) nicotinonitrilo	N/A	357.2	238-240

Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención (min) HPLC	Ión observado m/e [M+H]	Rango De Fusión (°C.)
353	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/A	504.3	180-182
359	5-[5-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-bencilpiridin-2-il]-4-(4-metoxifenil)piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona	N/A[a]	455.2	N/A
354	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/A	505.4	170-172 (deco ms)
360	5-(2-[5-cloro-2-metoxifenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona	14.6[a]	489.3	N/A
355	4-[4-metil-1H-indol-5-il]-5-[5-bencilpiridin-2-il]-2-(4-metoxifenil)piridina	N/A	502.3	115-117
372	5-(4-{2-[(3-aminopropil)amino]etoxi}-3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	433.3	>245
361	5-(4-{2-[(3-aminopropil)amino]etoxi}-3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	440.4	148-150
356	5-(4-{2-[(3-dimetilaminopropil)amino]etoxi}-3-metoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/A	413.2	120-122
362	4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/A	445.4	173-175
357	5-{4-[2-(3-dimetilaminopropoxi)-3-metoxifenil]-5-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona	N/A	427.2	125-127
363	5-(4-{2-[(3-aminopropil)amino]etoxi}-3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-6-carbonitrilo	5.2[a]	446.2	N/A
358	5-(4-{2-[(3-dimetilaminopropil)amino]etoxi}-3-metoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/A	325.2 [M - H]	268-270
364	4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo	N/A	527.4	71-74
365	5-[3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}etoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo	N/A	508.4	100-104
373	5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo	10.0[a]	352.2	190-192
366	5-(3-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}-4-fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	460.2	90-92
374	5-(4-hidroxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	6.5[a]	341.2	240 (deco
367	5-{5-[(benzilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	7.9[a]	N/A	145-147
375	5-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	8.8[a]	389.2	N/A
376	5-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	482.4	158-160
369	5-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	497.3	205-207 (deco ms)
378	5-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	N/A	484.4	113-115
379	5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indazol-5-il amino)nicotinonitrilo	N/A	372.2	191-193
380	5-(2,3-diclorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	10.1[a]	393.2	N/A

000437

Ejemplo	381	5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo	10.2[a]	421.1	N/A

69: Ensayo Farmacológico

La evaluación de los compuestos representativos de las actuales enseñanzas en varios procedimientos de ensayo farmacológico estándar indica que los compuestos son inhibidores de PKCΘ. Con base en la actividad mostrada en los procedimientos de ensayo farmacológicos estándar, los compuestos de las actuales enseñanzas por lo tanto son útiles como agentes antiinflamatorios.

Un ensayo de quinasa radioactiva para la inhibición del dominio quinasa activo (KD) de PKCΘ

Este ensayo se basa en la fosforilación de un sustrato biotinilado mediante un radioetiquetado de quinasa utilizado ATP (ATP γ P33). El sustrato es un péptido biotinilado con una secuencia de biotin-F ARKGSLRQ-C(O)NH_2. La enzima purifica el dominio quinasa activo recombinante de longitud completa PKC teta (aminoácidos 362-706). El amortiguador de ensayo se compone de 100mM de Hepes, pH7.5, 2mM de $MgCl_2$, 20mM de β-glicerofosfato y 0.008% de TritonX 100. Una mezcla de reacción de ATP, ATP γ P33 (PerkinElmer). DTT, y la enzima se prepara en el amortiguador de ensayo y se agrega a un plato de polipropileno de 96 pozos. El compuesto (diluido en DMSO en un plato de polipropileno de 96 pozos separado) se agrega a la mezcla de reacción y se incuba a temperatura ambiente. Siguiendo la incubación, el sustrato de péptido se agrega a la mezcla de reacción para iniciar la

000438

reacción enzimática. La reacción se termina con la adición de una solución de detención (100mM de EDTA, 0.2% de TritonX100, y 20mM de $NaHPO_4$) y se transfiere del plato de ensayo a un lavado de estreptavidina cubierto con cintiplacas de 96 pozos (PerkinElmer). La cintiplaca se incuba a temperatura ambiente, se lava en PBS con 0.1% de TritonX 100, y se cuenta en el 1450 Microbeta Trilux (Wallac, Versión 2.60). Los conteos se registran para cada pozo como conteos correctos por minuto (CCPM). Los conteos se consideran correctos porque ellos se ajustan de acuerdo con un protocolo de normalización P33, que es correcto para la eficiencia y las diferencias antecedentes entre los detectores del instrumento (software versión 4.40.01).

Un ensayo de quinasa radioactiva para la inhibición de inhibidores de longitud completa (FL) PKCΘ

Este ensayo difiere de lo que se describió anteriormente en que la enzima utilizada purifica PKC teta de longitud completa recombinante (Panvera, P2996).

Ensayo IMAP PKCΘ

Los materiales utilizados incluyen los siguientes: enzima KCΘ de longitud completa humana (Panvera Cat# P2996); péptido sustrato: 5FAM-RFARKGSLRQKNV-OH (Molecular Devices, RP7032); ATP (Sigma Cat # A2383); DTT (Pierce, 20291); amortiguador de reacción de quinasa 5x (Molecular Devices, R7209); amortiguador de unión A 5x (Molecular Devices, R7282), amortiguador de unión B 5x (Molecular Devices, R7209); Glóbulos IMAP (Molecular Devices, R7284); y

placas de 384 pozos (Maízing Costar, 3710).

El amortiguador de reacción se prepara al diluir el amortiguador de reacción madre 5x y agregar el DTT para obtener un concentrado de 3.0 mM. El amortiguador de unión se prepara al diluir el amortiguador de unión A 5x. Una solución de mezcla maestra se prepara utilizando una dilución de 90% de amortiguador de reacción que contiene 2x ATP (12 uM) y 2x de péptido (200 nm). Los compuestos se diluyen en DMSO a 20x del máximo concentrado para la medición IC50. La solución de mezcla master de 27 µl para cada curva IC50 se agrega a la primera columna en una placa de 384 pozos y 3 µl de 20x del compuesto en DMSO se agrega a cada pozo. El concentrado final del compuesto es 2x y 10% de DMSO. El DMSO se agrega al resto de la mezcla maestra para incrementar el concentrado a 10%. 10 µl de la mezcla maestra que contiene 10% de DMSO se agrega al resto de los pozos en la placa excepto la segunda columna. Se transfiere 20 µl de la primera columna a la segunda columna. Los compuestos se diluyen serialmente en 2:1 de la proporción de partida de la segunda columna. Una solución 2x (2 nM) PKCΘ se hace en el amortiguador de reacción. 10 µl de la solución PKCΘ se agrega a cada pozo para lograr esta concentración final: PKCΘ - 1 nM; ATP - 6 µM; péptido - 100 nM; DMSO - 5%. Las muestras se incuban durante 25 minutos a temperatura ambiente. El reactivo de unión se prepara al diluir los glóbulos en el amortiguador de ensayo 1x a 800:1. 50 µl del reactivo de unión se agrega a cada pozo y se incuba durante 20 minutos. El FP se mide utilizando Envision2100 (PerkinElmer Life Sciences). Los pozos sin ATP y los pozos sin enzimas se utilizan como controles.

000440

El resultado obtenido se resume en la Tabla 21 adelante. Los datos presentados representan el valor promedio cuando se ensayan una o más muestras.

Tabla 21

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
101	0.14	0.083	0.14
102	N/A	N/A	0.96
103	N/A	N/A	5.68
104	N/A	N/A	6.56
105	N/A	N/A	2.66
106	N/A	N/A	11.4
107	9.32	N/A	N/A
108	0.45	2.25	1.01
109	0.013	0.04	0.15
110	0.065	N/A	N/A
111	0.58	N/A	N/A
112	1.13	N/A	N/A
113	0.05	N/A	N/A
114	0.002	N/A	N/A
115	0.31	N/A	N/A
116	0.07	N/A	N/A
117	N/A	0.14	N/A
118	N/A	0.09	N/A
119	0.3	N/A	N/A
120	0.23	0.12	N/A
121	N/A	0.17	N/A
122	N/A	0.34	N/A
123	0.18	N/A	N/A
124	1.1	N/A	N/A
127	N/A	0.29	N/A
128	0.13	N/A	N/A
129	0.24	0.06	N/A
130	0.16	0.08	N/A
131	0.12	0.05	N/A
132	0.11	N/A	N/A

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
133	N/A	0.37	N/A
134	N/A	0.39	N/A
136	0.13	N/A	N/A
137	N/A	0.07	N/A
138	0.19	0.1	N/A
139	0.25	N/A	N/A
140	0.11	N/A	N/A
141	N/A	0.09	N/A
142	0.12	N/A	N/A
143	N/A	0.91	N/A
144	N/A	0.91	N/A
145	N/A	1.92	N/A
146	N/A	1.33	N/A
147	0.02	N/A	N/A
148	0.04	N/A	N/A
149	0.07	N/A	N/A
150	0.12	N/A	N/A
152	N/A	1.94	N/A
153	N/A	0.04	N/A
154	0.32	0.36	N/A
155	N/A	7.8	N/A
156	N/A	>20	N/A
157	N/A	0.55	N/A
158	N/A	37.4	N/A
159	0.016	0.06	N/A
160	N/A	0.14	N/A
161	N/A	5.5	N/A
162	N/A	15	N/A
163	N/A	0.32	N/A

000443

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
164	0.03	N/A	N/A
165	N/A	0.02	N/A
166	N/A	3.83	N/A
167	N/A	0.11	N/A
168	0.02	N/A	N/A
169	N/A	0.03	N/A
170	N/A	0.02	N/A
171	0.05	N/A	N/A
172	N/A	2.59	N/A
173	N/A	2.63	N/A
174	N/A	0.07	N/A
175	N/A	0.1	N/A
176	0.03	N/A	N/A
177	0.02	N/A	N/A
178	0.11	N/A	N/A
179	0.41	N/A	N/A
180	0.69	N/A	N/A
181	0.039	N/A	N/A
182	0.12	N/A	N/A
183	0.07	N/A	N/A
184	0.26	N/A	N/A
185	0.5	N/A	N/A
186	0.14	N/A	N/A
187	0.11	N/A	N/A
188	0.01	N/A	N/A
189	0.03	N/A	N/A
190	0.18	N/A	N/A
191	0.32	N/A	N/A
192	0.28	N/A	N/A
193	0.25	N/A	N/A

000444

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
194	N/A	0.05	N/A
195	0.25	N/A	N/A
196	0.46	N/A	N/A
197	0.19	N/A	N/A
198	0.33	N/A	N/A
199	1.3	N/A	N/A
200	0.19	N/A	N/A
201	0.3	N/A	N/A
202	0.34	N/A	N/A
203	0.29	N/A	N/A
204	N/A	0.19	N/A
205	0.51	N/A	N/A
206	N/A	1.14	N/A
207	N/A	0.53	N/A
208	N/A	0.39	N/A
209	0.28	N/A	N/A
210	2.58	N/A	N/A
211	0.33	N/A	N/A
212	0.59	N/A	N/A
213	0.27	N/A	N/A
214	0.25	N/A	N/A
215	0.06	N/A	N/A
216	0.05	N/A	N/A
217	N/A	0.36	N/A
218	0.006	N/A	N/A
219	0.27	N/A	N/A
220	N/A	>20	N/A
221	1.75	N/A	N/A
222	0.001	N/A	N/A

000445

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
223	0.006	N/A	N/A
224	0.004	N/A	N/A
225	0.005	N/A	N/A
226	0.003	N/A	N/A
227	0.001	N/A	N/A
228	0.002	N/A	N/A
229	0.008	N/A	N/A
230	0.33	N/A	N/A
231	0.25	N/A	N/A
232	0.2	N/A	N/A
233	0.18	N/A	N/A
234	0.19	N/A	N/A
235	0.24	N/A	N/A
236	0.2	N/A	N/A
237	4.32	N/A	N/A
238	0.21	N/A	N/A
239	0.08	N/A	N/A
240	0.08	N/A	N/A
241	0.08	N/A	N/A
242	0.02	N/A	N/A
243	0.23	N/A	N/A
244	0.17	N/A	N/A
245	0.27	N/A	N/A
246	0.16	N/A	N/A
247	0.1	N/A	N/A
248	0.05	N/A	N/A
249	0.03	N/A	N/A
250	0.02	N/A	N/A
251	0.04	N/A	N/A

000446

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
252	0.03	N/A	N/A
253	0.05	N/A	N/A
254	0.08	N/A	N/A
255	0.08	N/A	N/A
256	0.02	N/A	N/A
257	0.1	N/A	N/A
258	0.1	N/A	N/A
259	1.37	N/A	N/A
260	0.07	N/A	N/A
261	0.08	N/A	N/A
262	0.12	N/A	N/A
263	0.05	N/A	N/A
264	0.06	N/A	N/A
265	3.86	N/A	N/A
266	1.45	N/A	N/A
267	0.1	N/A	N/A
268	0.01	N/A	N/A
269	10.9	N/A	N/A
270	0.02	N/A	N/A
271	0.1	N/A	N/A
272	0.004	N/A	N/A
273	0.002	N/A	N/A
274	0.002	N/A	N/A
275	0.002	N/A	N/A
276	0.002	N/A	N/A
277	0.003	N/A	N/A
278	0.002	N/A	N/A
279	0.001	N/A	N/A

000447

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
280	0.004	N/A	N/A
281	0.01	N/A	N/A
282	0.003	N/A	N/A
283	0.002	N/A	N/A
284	0.004	N/A	N/A
285	0.004	N/A	N/A
286	0.001	N/A	N/A
287	0.003	N/A	N/A
288	0.003	N/A	N/A
289	0.004	N/A	N/A
290	0.004	N/A	N/A
291	4.86	N/A	N/A
292	13.2	N/A	N/A
293	36	N/A	N/A
294	33.4	N/A	N/A
295	2.95	N/A	N/A
296	16.2	N/A	N/A
298	0.004	N/A	N/A
299	0.03	N/A	N/A
300	0.02	N/A	N/A
301	0.05	N/A	N/A
302	0.03	N/A	N/A
303	0.04	N/A	N/A
304	0.11	N/A	N/A
305	0.06	N/A	N/A
306	0.06	N/A	N/A
308	0.03	N/A	N/A
309	0.12	N/A	N/A
310	0.02	N/A	N/A

000448

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
311	0.02	N/A	N/A
312	0.6	N/A	N/A
313	0.02	N/A	N/A
314	0.1	N/A	N/A
315	0.01	N/A	N/A
316	1.35	N/A	N/A
317	0.02	N/A	N/A
318	0.01	N/A	N/A
319	0.06	N/A	N/A
320	0.03	N/A	N/A
322	0.02	N/A	N/A
323	0.02	N/A	N/A
324	0.02	N/A	N/A
325	0.06	N/A	N/A
326	0.19	N/A	N/A
327	0.12	N/A	N/A
328	0.02	N/A	N/A
329	8.21	N/A	N/A
330	0.13	N/A	N/A
332	0.008	N/A	N/A
334	0.03	N/A	N/A
335	0.01	N/A	N/A
336	0.2	N/A	N/A
337	0.1	N/A	N/A
338	0.008	N/A	N/A
339	0.01	N/A	N/A
340	0.008	N/A	N/A
341	0.003	N/A	N/A

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
342	0.001	N/A	N/A
343	0.01	N/A	N/A
344	0.008	N/A	N/A
345	0.007	N/A	N/A
346	0.54	N/A	N/A
347	0.004	N/A	N/A
348	0.004	N/A	N/A
349	0.13	N/A	N/A
350	0.008	N/A	N/A
351	0.02	N/A	N/A
352	0.02	N/A	N/A
353	0.001	N/A	N/A
354	0.004	N/A	N/A
355	0.003	N/A	N/A
356	0.04	N/A	N/A
357	0.03	N/A	N/A
358	0.01	N/A	N/A
359	0.02	N/A	N/A
360	0.002	N/A	N/A
361	0.04	N/A	N/A
362	0.05	N/A	N/A
363	0.02	N/A	N/A
364	0.01	N/A	N/A
365	0.004	N/A	N/A
366	0.02	N/A	N/A
367	0.003	N/A	N/A
368	0.01	N/A	N/A
369	0.04	N/A	N/A

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
370	0.004	N/A	N/A
371	0.03	N/A	N/A
372	0.007	N/A	N/A
373	1	N/A	N/A
374	0.02	N/A	N/A
375	0.15	N/A	N/A
376	0.02	N/A	N/A
377	0.01	N/A	N/A
378	0.03	N/A	N/A
379	2.53	N/A	N/A
380	0.05	N/A	N/A
381	0.02	N/A	N/A
382	0.006	N/A	N/A
383	0.002	N/A	N/A
384	0.002	N/A	N/A
385	0.002	N/A	N/A
386	0.005	N/A	N/A
387	0.001	N/A	N/A
388	0.013	N/A	N/A
389	0.003	N/A	N/A
390	0.001	N/A	N/A
391	0.001	N/A	N/A
392	0.005	N/A	N/A
393	0.001	N/A	N/A
394	0.001	N/A	N/A
395	0.004	N/A	N/A
396	0.002	N/A	N/A
397	0.013	N/A	N/A

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
398	0.003	N/A	N/A
399	0.002	N/A	N/A
400	0.002	N/A	N/A
401	0.008	N/A	N/A
402	0.041	N/A	N/A
403	0.005	N/A	N/A
404	0.004	N/A	N/A
405	0.009	N/A	N/A
406	0.042	N/A	N/A
407	0.020	N/A	N/A
408	0.011	N/A	N/A
409	0.027	N/A	N/A
410	0.035	N/A	N/A
411	0.008	N/A	N/A
412	0.010	N/A	N/A
413	0.055	N/A	N/A
414	0.004	N/A	N/A
415	0.005	N/A	N/A
416	0.006	N/A	N/A
417	0.006	N/A	N/A
418	0.004	N/A	N/A
419	0.004	N/A	N/A
420	0.003	N/A	N/A
421	0.003	N/A	N/A
422	0.008	N/A	N/A
423	0.011	N/A	N/A
424	0.004	N/A	N/A
425	0.009	N/A	N/A

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
426	0.013	N/A	N/A
427	0.014	N/A	N/A
428	0.015	N/A	N/A
429	0.005	N/A	N/A
430	0.017	N/A	N/A
431	0.005	N/A	N/A
432	0.009	N/A	N/A
433	0.010	N/A	N/A
434	0.014	N/A	N/A
435	0.049	N/A	N/A
436	0.001	N/A	N/A
437	0.002	N/A	N/A
438	0.004	N/A	N/A
439	5.845	N/A	N/A
440	14.321	N/A	N/A
441	0.529	N/A	N/A
442	1.765	N/A	N/A
443	1.125	N/A	N/A
444	2.458	N/A	N/A
445	20.423	N/A	N/A
446	4.880	N/A	N/A
447	1.934	N/A	N/A
448	14.064	N/A	N/A
449	0.005	N/A	N/A
450	0.016	N/A	N/A
451	0.009	N/A	N/A
452	0.008	N/A	N/A
453	0.060	N/A	N/A

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
454	0.003	N/A	N/A
455	0.007	N/A	N/A
456	0.023	N/A	N/A
457	0.007	N/A	N/A
458	0.014	N/A	N/A
459	0.006	N/A	N/A
461	0.001	N/A	N/A
462	0.0002	N/A	N/A
464	0.006	N/A	N/A
465	0.001	N/A	N/A
466	0.017	N/A	N/A
467	0.036	N/A	N/A
468	0.004	N/A	N/A
469	0.031	N/A	N/A
470	0.107	N/A	N/A
471	0.156	N/A	N/A
472	0.019	N/A	N/A
473	0.024	N/A	N/A
474	0.013	N/A	N/A
475	0.009	N/A	N/A
477	0.072	N/A	N/A
478	0.011	N/A	N/A
481	0.00021	N/A	N/A
482	0.011	N/A	N/A
483	0.036	N/A	N/A
485	0.005	N/A	N/A
486	0.004	N/A	N/A
487	0.016	N/A	N/A

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
488	2.023	N/A	N/A
490	0.051	N/A	N/A
491	0.015	N/A	N/A
492	0.061	N/A	N/A
496	0.033	N/A	N/A
497	0.007	N/A	N/A
498	0.016	N/A	N/A
499	0.003	N/A	N/A
500	0.005	N/A	N/A
501	0.089	N/A	N/A
502	0.021	N/A	N/A
503	0.012	N/A	N/A
504	0.084	N/A	N/A
505	0.076	N/A	N/A
506	0.083	N/A	N/A
507	0.030	N/A	N/A
508	0.078	N/A	N/A
509	0.261	N/A	N/A
510	0.300	N/A	N/A
511	0.083	N/A	N/A
512	0.215	N/A	N/A
513	0.125	N/A	N/A
514	0.023	N/A	N/A
516	0.005	N/A	N/A
517	0.008	N/A	N/A
518	0.005	N/A	N/A
519	0.036	N/A	N/A
520	0.073	N/A	N/A

000455

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
521	0.001	N/A	N/A
522	0.020	N/A	N/A
523	0.737	N/A	N/A
524	4.095	N/A	N/A
525	0.007	N/A	N/A
526	0.010	N/A	N/A
527	0.027	N/A	N/A
528	0.040	N/A	N/A
529	0.002	N/A	N/A
530	0.179	N/A	N/A
531	0.020	N/A	N/A
533	0.051	N/A	N/A
534	0.017	N/A	N/A
535	0.038	N/A	N/A
536	0.058	N/A	N/A
537	0.023	N/A	N/A
538	0.015	N/A	N/A
539	0.036	N/A	N/A
540	0.005	N/A	N/A
541	0.007	N/A	N/A
542	0.042	N/A	N/A
543	0.008	N/A	N/A
544	0.737	N/A	N/A
545	0.011	N/A	N/A
546	0.005	N/A	N/A
547	0.004	N/A	N/A
548	0.406	N/A	N/A
549	0.010	N/A	N/A

Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
550	0.205	N/A	N/A
551	0.028	N/A	N/A
552	0.084	N/A	N/A
553	0.00048	N/A	N/A
554	0.006	N/A	N/A
555	0.226	N/A	N/A
556	0.110		
557	0.082	N/A	N/A
558	0.036	N/A	N/A
559	0.006	N/A	N/A
560	0.027	N/A	N/A
561	0.021	N/A	N/A
562	0.012	N/A	N/A
563	0.022	N/A	N/A
564	0.098	N/A	N/A
565	0.022	N/A	N/A
566	0.023	N/A	N/A
567	0.021	N/A	N/A
568	0.056	N/A	N/A
569	0.059	N/A	N/A
570	0.016	N/A	N/A
571	0.016	N/A	N/A
572	0.050	N/A	N/A
573	0.057	N/A	N/A
574	0.015	N/A	N/A
575	0.036	N/A	N/A
576	0.073	N/A	N/A
577	0.036	N/A	N/A

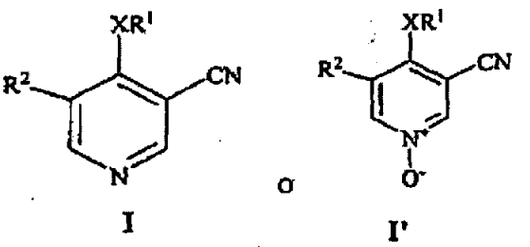
Compuesto	IC_{50} PKCθ IMAP (μM)	IC_{50} PKCθ FL (μM)	IC_{50} PKCθKD (μM)
578	0.097	N/A	N/A
579	4.728	N/A	N/A
580	0.016	N/A	N/A
581	0.023	N/A	N/A
582	0.092	N/A	N/A
583	0.061	N/A	N/A
584	0.043	N/A	N/A
585	0.088	N/A	N/A
586	0.0087	N/A	N/A
587	0.036	N/A	N/A
588	0.057	N/A	N/A
589	0.1913	N/A	N/A
590	0.972	N/A	N/A
591	0.0197	N/A	N/A
592	0.0069	N/A	N/A
593	0.1205	N/A	N/A
594	0.038	N/A	N/A
595	0.046	N/A	N/A

Las variaciones, modificaciones, y otras implementaciones de lo que se describe aquí serán evidentes para aquellos expertos en la técnica sin apartarse del espíritu y las características esenciales de las actuales enseñanzas. De acuerdo con esto, el alcance de la presente invención no se define por la descripción ilustrativa precedente pero si por las siguientes reivindicaciones, y todos los cambios que están dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones se pretenden que estén abarcadas allí.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula I o formula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éstos, en donde:

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

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

R^1 se selecciona de a) un grupo alquilo C_{1-10}, b) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, c) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, d) un grupo arilo policíclico C_{8-14}, y e) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 $-Y-R^4$;

R^2 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1 -4 grupos independientemente seleccionados de -Y-R^4 o -O-Y-R^4;

R^3 se selecciona de a) H, b) un grupo alquilo C_{1-10}, c) un grupo alquenilo C_{2-10}, d) un grupo alquinilo C_{2-10}, y e) un grupo haloalquilo C_{1-10};

R^4, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) halógeno, b) -CN, c) -NO_2, d) oxo, e) -O-Y-R^5, f) -NR^6-Y-R^7, g) -N(O)R^6-Y-R^7, h) -$S(O)_m$-Y-R^5, i) -$S(O)_m$O-Y-R^5, j) -$S(O)_mNR^6$-Y-R^7, k) -C(O)-Y-R^5, l) -C(O)O-Y-R^5, m) -C(O)NR^6-Y-R^7, n) -C(S)NR^6-Y-R^7, o) un grupo alquilo C_{1-10}, p) un grupo alquenilo C_{2-10}, q) un grupo alquinilo C_{2-10}, r) un grupo haloalquilo C_{1-10}, s) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, t) un grupo arilo C_{6-14}, u) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y v) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de o) - v) opcionalmente se sustituye con 1- 4 grupos -Y-R^8;

R^5, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) H, b) -C(O)R^9, c) -C(O)OR^9, d) un grupo alquilo C_{1-10}, e) un grupo alquenilo C_{2-10}, f) un grupo alquinilo C_{2-10}, g) un grupo haloalquilo C_{1-10}, h) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, i) un grupo arilo C_{6-14}, j) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y k) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de d) - k) opcionalmente se sustituye con 1-4 grupos -Y-R^8;

- 000467

R^6 y R^7, en cada ocurrencia, independientemente se seleccionan de a) H, b) -O-Y-R^9, c) -$S(O)_m$-Y-R^9, d) -$S(O)_m$O-Y-R^9, e) -C(O)-Y-R^9, f) -C(O)O-Y-R^9, g) -$C(O)NR^{10}$-Y-R^{11}, h) -$C(S)NR^{10}$-Y-R^{11}, i) un grupo alquilo C_{1-10}, j) un grupo alquenilo C_{2-10}, k) un grupo alquinilo C_{2-10}, l) un grupo haloalquilo C_{1-10}, m) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, n) un grupo arilo C_{6-14}, o) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y p) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de i) - p) opcionalmente se sustituye con 1 - 4 grupos -Y-R^8;

R^8, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) halógeno, b) - CN, c) -NO_2, d) oxo, e) -O-Y-R^9, f) -NR^{10}-Y-R^{11}, g) -$N(O)R^{10}$-Y-R^{11}, h) -$S(O)_m$-Y-R^9, i) -$S(O)_m$O-Y-R^9, j) -$S(O)_mNR^{10}$-Y-R^{11}, k) -C(O)-Y-R^9, l) -C(O)O-Y-R^9, m) -$C(O)NR^{10}$-Y-R^{11}, n) -$C(S)NR^{10}$-Y-R^{11}, o) un grupo alquilo C_{1-10}, p) un grupo alquenilo C_{2-10}, q) un grupo alquinilo C_{2-10}, r) un grupo haloalquilo C_{1-10}, s) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, t) un grupo arilo C_{6-14}, u) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y v) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno de o) - v) opcionalmente se sustituye con 1-4 grupos -Y-R^{12};

R^9, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) H, b) -C(O)-alquilo C_{1-10}, c) -C(O)OH, d) -C(O)O-alquilo C_{1-10}, e) un grupo alquilo C_{1-10}, f) un grupo alquenilo C_{2-10}, g) un grupo alquinilo C_{2-10}, h) un grupo haloalquilo C_{1-10}, i) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, j) un grupo arilo C_{6-14}, k) un

grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y l) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo alquenilo C_{2-10}, el grupo alquinilo C_{2-10}, el grupo haloalquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente se sustituye con 1 -4 grupos $-Y-R^{12}$;

R^{10} y R^{11}, en cada ocurrencia, independientemente se seleccionan de a) H, b) -OH, c) -SH, d) $-NH_2$, e) -NH-alquilo C_{1-10}, f) $-N(\text{alquilo } C_{1-10})_2$, g) $-S(O)_m$-alquilo C_{1-10}, h) $-S(O)_2OH$, i) $-S(O)_m$-Oalquilo C_{1-10}, j) -C(O)-alquilo C_{1-10}, k) -C(O)OH, l) -C(O)-Oalquilo C_{1-10}, m) $-C(O)NH_2$, n) -C(O)NH-alquilo C_{1-10}, o) $-C(O)N(\text{alquilo } C_{1-10})_2$, p) $-C(S)NH_2$, q) -C(S)NH-alquilo C_{1-10}, r) $-C(S)N(\text{alquilo } C_{1-10})_2$, s) un grupo alquilo C_{1-10}, t) un grupo alquenilo C_{2-10}, u) un grupo alquinilo C_{2-10}, v) un grupo alcoxi C_{1-10}, w) un grupo haloalquilo C_{1-10}, x) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, y) un grupo arilo C_{6-14}, z) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y aa) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo alquenilo C_{2-10}, el grupo alquinilo C_{2-10}, el grupo alcoxi C_{1-10}, el grupo haloalquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente se sustituye con 1-4 grupos $-Y-R^{12}$;

R^{12}, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de a) halógeno, b) -CN, c) $-NO_2$, d) oxo, e) -OH, f) $-NH_2$, g) -

NH(alquilo C_{1-10}), h) -N(alquilo C_{1-10})$_2$, i) -SH, j) -S(O)$_m$-alquilo C_{1-10}, k) -S(O)$_2$OH, l) -S(O)$_m$-Oalquilo C_{1-10}, m) -C(O)-alquilo C_{1-10}, n) -C(O)OH, o) -C(O)-Oalquilo C_{1-10}, p) -C(O)NH_2, q) -C(O)NH-alquilo C_{1-10}, r) -C(O)N(alquilo C_{1-10})$_2$, s) -C(S)NH_2, t) -C(S)NH-alquilo C_{1-10}, u) -C(S)N(alquilo C_{1-10})$_2$, v) un grupo alquilo C_{1-10}, w) un grupo alquenilo C_{2-10}, x) un grupo alquinilo C_{2-10}, y) un grupo alcoxi C_{1-10}, z) un grupo haloalquilo C_{1-10}, aa) un grupo cicloalquilo C_{3-14}, ab) un grupo arilo C_{6-14}, ac) un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y ad) un grupo heteroarilo de 5-14 miembros; y m es 0, 1, o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde X se selecciona de -NH-, -N(CH_3)-, -NH-CH_2-, -NH-CH_2CH_2- -NH-$CH_2CH_2CH_2$- -O-, y un enlace covalente.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde R^1 es un grupo arilo policíclico C_{8-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos -Y-R^4.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde R^1 se selecciona de un grupo bencimidazolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzodioxinilo, un grupo benzodioxanilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo

benzoxazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo bencisotiazolilo, un grupo benzo[c]isotiazolilo, un grupo benzo[c]tienilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo indazolilo, un grupo indenilo, un grupo indanilo, un grupo indolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo isoindolilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo naftilo, un grupo indolinilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo pirrolilo, un grupo quinolinilo, y un grupo tetrahidronaptalenilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos -Y-R^4.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde R^1 es un grupo indolilo o un grupo pirrolopiridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos -Y-R^4.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde R^1 es un grupo 1*H*-indol-4-ilo, un grupo 1*H*-indol-5-ilo, un grupo 1*H*-indol-6-il, o un grupo 1*H*-indol-7-ilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos independientemente seleccionados de un halógeno, un grupo alquilo C_{1-4}, y un grupo alcoxi C_{1-4}.

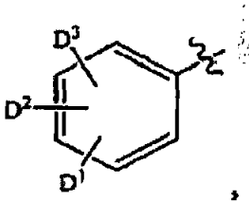
7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éstE, en donde R^1 es un grupo cicloalquilo C_{3-14} o un grupo

cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1- 4 grupos -Y-R^4.

8. El compuesto de la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde R^1 se selecciona de un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, y un grupo tiomorfolinilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos -Y-R^4.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde R^2 se selecciona de un grupo fenilo, un grupo arilo C_{8-14} y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos independientemente seleccionados de -Y-R^4 y -O-Y-R^4.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde R^2 es:



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

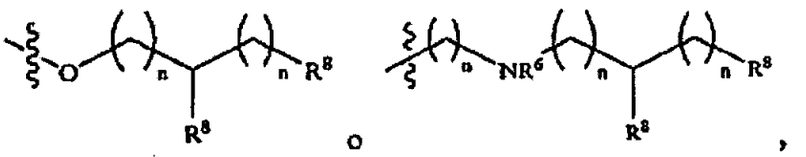
11. El compuesto de la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde por lo menos uno de D^1. D^2, y D^3 es un grupo -Y-R^4 o un grupo -O-Y-R^4, en donde Y, en cada ocurrencia, independientemente es un grupo alquilo C_{1-4} divalente o un enlace covalente, y R^4, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de un halógeno, -CN, -NO_2, -O-Y-R^5, -NR^6-Y-R^7, -$S(O)_2$-Y-R^5, -$S(O)_2NR^6$-Y-R^7, -C(O)-Y-R^5, -C(O)O-Y-R^5, -$C(O)NR^6$-Y-R^7, un grupo alquilo C_{1-10}, un grupo haloalquilo C_{1-10}, un grupo cicloalquilo C_{3-14}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada uno del grupo alquilo C_{1-10}, el grupo haloalquilo C_{1-10}, el grupo cicloalquilo C_{3-14}, el grupo arilo C_{6-14}, el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos -Y-R^8.

12. El compuesto de la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde el grupo -Y-R^4 y el grupo -O-Y-R^4 se seleccionan de -O-$(CH_2)_nNR^6$-Y-R^7, -$(CH_2)_nNR^6$-Y-R^7, un grupo -O-$(CH_2)_n$-cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, y un grupo -$(CH_2)_n$-cicloheteroalquilo de 3-14 miembros, en donde cada uno del grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros opcionalmente se sustituye con 1-4 grupos -Y-R^8, y n, en cada ocurrencia, independientemente es 0, 1, 2, 3, o 4.

13. El compuesto de la reivindicación 12 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en

donde el grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros del grupo -O-$(CH_2)_n$-cicloheteroalquilo de 3-14 miembros y el grupo -$(CH_2)_n$-cicloheteroalquilo de 3-14 miembros se selecciona de un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, y un grupo tiomorfolinilo.

14. El compuesto de la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde el grupo -Y-R^4 y el grupo -O-Y-R^4 son



en donde R^8, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de -O-Y-R^9, -NR^{10}- Y-R^{11}, un grupo arilo C_{6-14}, y un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5-14 miembros se sustituyen opcionalmente con 1-4 grupos -Y-R^{12}, y n, en cada ocurrencia, independientemente es 0, 1, 2, 3, o 4.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11-14 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 se selecciona de un halógeno, -CN, -NO_2, -S(O)$_2$-Y-R^5, -S(O)$_2$$NR^6$-Y-$R^7$, -C(O)O-Y-$R^5$, -C(O)$NR^6$-Y-$R^7$, un grupo alquilo C_{1-10}, y un grupo haloalquilo C_{1-10}.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11-15 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos $-Y-R^8$.

17. El compuesto de la reivindicación 16 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde por lo menos uno de D^1, D^2, y D^3 se selecciona de un grupo benzotienilo, un grupo benzofurilo, un grupo furilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirrolilo, y un grupo tienilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos $-Y-R^8$, Y, en cada ocurrencia, es independientemente un grupo alquilo C_{1-4} o un enlace covalente, y R^8, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_2-Y-R^9$, $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$, y un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-4}.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en donde R^2 es un grupo arilo bicíclico C_{8-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos independientemente seleccionados de $-Y-R^4$ y $-O-Y-R^4$.

19. El compuesto de la reivindicación 18 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste, en

donde R^2 se selecciona de un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo indolilo, un grupo benzodioxinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo benzodioxanilo, un grupo dibenzofuranilo, un grupo dibenzotienilo, un grupo benzoindolilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo isoxazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo naftilo, un grupo imidazolilo, y un grupo pirrolilo, en donde cada grupo se sustituye opcionalmente con 1-4 grupos independientemente seleccionados de $-(CH_2)_n-R^4$ y $-O-(CH_2)_n-R^4$, en donde n, en cada ocurrencia, independientemente es 0, 1, 2, 3, o 4, y R^4, en cada ocurrencia, independientemente es $-NR^6-Y-R^7$ o un grupo cicloheteroalquilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido con un grupo $-Y-R^8$.

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

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(isoquinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaptalen-1-ilamino)nicotinonitrilo,

001469

4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2-naftilamino)nicotinonitrilo,

5-(3-bromofenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3-bromofenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(2-bromofenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(4-bromofenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3'-aminobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(4'-cianobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(4'-aminobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

N-{3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-il}acetamida,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-4-ilfenil)nicotinonitrilo,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*,*N*-dimetilbifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclopentilbifenil-4-carboxamida,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(1*H*-pirrol-3-il)fenil]nicotinonitrilo,

5-(2-bromofenil)-4-[(7-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(2-bromofenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4'-metilbifenil-3-il)nicotinonitrilo,

5-(2'-clorobifenil-3-il)-4-(1Hindol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3'-clorobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(4'-clorobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3'-cianobifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

Ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-3-carboxílico,

Ácido 3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilaraino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico,

Ácido 3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxílico,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-piridin-3-ilfenil)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-pirimidin-2-ilfenil)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(4-metil-2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,

5-[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo,

5-[3-(3-furil)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(2'-clorobifenil-2-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3'-clorobifenil-2-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(4'-clorobifenil-2-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[2-(3-tienil)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclopentilbifenil-4-carboxamida,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonoil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo,

5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-nitrofenil)nicotinonitrilo,

N-{3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]fenil}acetamida,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1*H*-indol-6-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

001473

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-6-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}fenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-{2-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(dietilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(diisopropilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(bencilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-metoxietil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

800474

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}fenil)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-tienil]fenil}nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-tienil]fenil}nicotinonitrilo,

5-(3-{5-[(dimetilamino)metill]-2-tienil)fenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,

5-(4'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclopentil-2'-metoxibifenil-4-carboxamida,

5-(2'-cloro-6-metoxibifenil-3-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[3-(benciloxi)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[4-(benciloxi)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-metilbifenil-4-carboxamida,

N-butil-3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,

007475

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(1-etilpropil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclopropilbifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclohexilbifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(2-pirrolidin-1-iletil)bifenil-4-carboxamida,

N-bencil-3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-3-il]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{4'-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bifenil-3-il}nicotinonitrilo,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-ciclopentilbifenil-3-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(3-hidroxipropil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-[2-(metilamino)etil]bifenil-4-carboxamida,

ADP476

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(piridin-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(piridin-3-ilmetil)bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-5-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)bifenil-4-carboxamida,

N-butil-3'-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]bifenil-4-carboxamida,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxietil)bifenil-4-carboxamida,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(7-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1*H*-indol-5-(metil)amino]nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-iloxi)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-il)nicotinonitrilo,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(4-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(4-{[(2S)2-amino-3-fenilpropil]oxi}fenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(5-formil-1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

090477

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,

5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-tiomorfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3-{2-[bis(2-hidroxietil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo$_3$

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(ciclopentilamLino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(ciclohexilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3-{2-[(2-furilmetil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,,

5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-(3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}-4-metoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-2-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-4-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-(metilsulfonil)fenil]nicotinonitrilo,

ROP479

N-{3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanosulfonamida,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-fenilnicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(3-tienil)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbononitrilo,

5-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo,

5-(3-furil)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(1H-indol-5-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-5-ilamino)-5-(2-tienil)nicotinonitrilo,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinontrilo,

5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{5-[(prop-2-in-1-ilamino)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo,

5-{5-[(butilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(5-{[(2-hidroxietil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(5-{[(3-hidroxipropil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(3-metoxipropil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,

5-(5-{[(4-hidroxibutil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{5-[(ci clopropilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(5-{[(ciclopropilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(2-morfolin-4-iletil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,

5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzotien-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[5-(hidroximetil)-1-benzotien-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{5-[(bencilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(2-feniletil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(5-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}-1-benzotien-2-il)nicotinonitrilo,

5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(piridin-3-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1H-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-(1*H*-indazol-6-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indazol-5-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indazol-6-ilamino)-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo,

4-[(5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-il)amino]-5-(3-metoxifenil)nicotinonitrilo,

5-(3-bromofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-metoxifenil}-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[3-(2-cloroetoxi)-4-metoxifenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

000482

4-[(4-metil--1H-indol-5-il)amino]-5-[3-(2-tienil)fenil]nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-etil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

3'-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida,

3'-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-*N*-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]nicotinonitrilo,

5-(3-cianofenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*,*N*-dimetilbenzamida,

3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*,*N*-dimetilbencenosulfonamida,

3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzamida,

5-(3-{5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}fenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

2-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*,*N*-dimetilbencenosulfonamida,

N-{4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]fenil}metanosulfonamida,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-dibenzo[*b*,*d*]furan-4-il-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-3-il}nicotinonitrilo,

5-(1-benzotien-2-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxifenil)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(2-metoxifenil)nicotinonitrilo,

5-(1H-indol-2-il)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*,*N*-dimetilbencenosulfonamida,

Ácido 3-[5-ciano-4-(1*H*-indol-4-ilamino)piridin-3-il]benzoico,

5-[3-(aminometil)fenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietil)benzamida,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[3-(5-formil-2-tienil)fenil]-4-(li/-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-4-ilamino)-5-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo$_5$

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(5-metil-1*H*-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(2,4-dimetoxifenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

ADP484

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-[3-(2-{[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]amino}etoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[4-metoxi-3-(2-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-(4-metoxi-3-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3-metoxi-4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3-bromofenil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-metil-1H-indol-4-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinomtrile,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-(1-benzofuran-3-il)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(3-fenilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-(1*H*-indol-4-ilamino)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

6'-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

5-(3-hidroxifenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzotien-2-il]nicotinonitrilo,

N-({2-[5-ciano-4-(1H-indol-4-ilamino)piridin-3-il]-1-benzotien-5-il}metil)-b-alaninamida,

4-(1H-indol-4-ilamino)-6'-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-6'-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

5-{2-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(1H-indol-4-ilamino)-5-(4-metoxi-3-{2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

5-[3-(2-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}etoxi)-4-metoxifenil]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}fenil)-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{5-[(bencilamino)metil]-1-benzotien-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{4-[2-(4-butilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-(1H-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-[5-(1,3-dioxan-2-il)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[4-(2-cloroetoxi)-3-metoxifenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)ami no]nicotinonitrilo,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-(1*H*-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(4-hidroxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[3-metoxi-4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)arnino]nicotinonitrilo,

5-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indazol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(2,3-diclorofenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{5-[(dimetilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(5-{[(2-hidroxietil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(5-{[(3-hidroxipropil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(5-{[(2,3-dihidroxipropil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(5-{[(2,3-dihidroxipropil)(metil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{5-[(ciclohexilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-({[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}metil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,

5-(5-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

5-[5-({1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-1-benzofiiran-2-il}nicotinonitrilo,

5-[5-({4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}metil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(piridin-2-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(piridin-4-ilmetil)amino]metil}-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-2-fiαril]nicotinonitrilo,

5-[5-(1,4'-bipiperidin-r-ilmetil)-2-furil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]-2-fiiril}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)metil]-2-furil}nicotinonitrilo,

5-{5-[(dietilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{5-[(dibutilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{5-[(bencilamino)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(5-{[(3-fenilpropil)amino]metil}-2-furil)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[5-(tiomorfolin-4-ilmetil)-2-furil]nicotinonitrilo,

5(3,4-dimetoxifenil)-metil-1*H*-indol-5-ilamino]nicotinonitrilo,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(4-{2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(4-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(4-{2-[(2-etoxietil)amino]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo.

5-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-{4-[2-(bencilamino)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}etoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-(4-{2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

5-{4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{4-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(4-{2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[4-(2-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[4-(2-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}etoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-3-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(4-{2-[(piridin-4-ilmetil)amino]etoxi}fenil)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-fenilpiperidin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

5-(5-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil}-2-furil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino}nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}nicotinonitrilo,

4-({[*trans*-4-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

4-{[(*trans*-4-aminociclohexil)metil]amino}-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

4-({[*cis*-3-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2-piperidin-4-iletil)amino]nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]nicotinoitrilo,

4-[(*cis*-4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo$_5$

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]amino}nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo,

5-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-2'-(morfolin-4-ilmetil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitriie,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]nicotinonitrilo,

5-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(4-{[(2R)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}fenil)-4-(1*H*-indol-4-ilamino)nicotinonitrilo,

5-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

5-(5-formil-2-tienil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}nicotinonitrilo,

5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-3.4^1-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}nicotinonitrilo,

2'-cloro-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo,

5-{2-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

2'-cloro-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[3,4-bis(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-(1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

5-{5-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{5-[(1,1-dióxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-furil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(5-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[4-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-cloro-1i-r-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

5-[5-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{5-[(dietilamino)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)aminp]nicotinonitrilo,

5-[3-(4-clorobutoxi)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-furil}nicotinonitrilo,

4-[(6-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]nicotinonitrilo,

5-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]fenil}-4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(6-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-pirrolidin-1-ilpipcridin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-morfolin-4-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-6'-piperidin-1-il-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-pirimidin-5-ilnicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)nicotinonitrilo,

5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(1-benzotien-2-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(5-formil-3-tienil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(4-formil-2-furil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tienil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-(1*H*-indol-5-ilamino)-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzotien-2-il}nicotinonitrilo,

4-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

4-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo,

1-butil-3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)urea,

(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)carbamato de metilo,

(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de bencilo,

(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-2-fluorofenil)carbamato de 4-metoxibencilo,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-7-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(1-benzofuran-2-il)-4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(5-formil-1-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo,

5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazine-1-carboxilato de *terc*-butilo,

5-(2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(5-{[4-metilpiperazin-1-i])metil}-1H-benzofuran-2-il)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{1-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-imidazol-5-il}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)nicotinonitrilo,

5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1,3-tiazol-4-il)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-7-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-metoxi-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(7-cloro-4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicotinonitrilo,

4-[(2-{4-[(7-cloro-4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-cianopiridin-3-il}-1-benzofuran-5-il)metil]piperazine-1-carboxilato de *terc*-butilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(5-formil-2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{2-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metil-4-óxidopiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

5-(3,4-dimetoxifenil)-4-[(1,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

Ácido 3-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}benzoico,

5-(2-metoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3-metoxifenil)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(4-metoxifenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-fenilnicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(2-tienil)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(3-tienil)nicotinonitrilo,

5-(3-furil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4'-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-ciclopropilurea,

1-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-3-metil urea,

3-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-1,1-dimetilurea,

N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)morfoline-4-carboxamida,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-(4-nitrofenil)nicotinonitrilo,

5-(4-aminofenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(3-aminofenil)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(2-aminofenil)-4-[(4-raetil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitxile,

5-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida,

N-(2-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida,

N-(3-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)acetamida,

N-(4-{5-ciano-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]piridin-3-il}fenil)-2-metil propanamida,

4-{5-ciano-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]piridin-3-il}-*N*-metilbenzamida,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-naftil)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(2-naftil)nicotinonitrilo,

000591

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-(1*H*-pirazol-4-il)nicotinonitrilo,

5-(1-benzotiofen-3-il)-4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(1-metil-1H-indol-2-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(1*H*-indol-5-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

5-(1*H*-indol-6-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-quinolin-3-ilnicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-quinolin-8-ilnicotinonitrilo,

5-(1-benzofuran-5-il)-4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-(quinolin-5-il)nicotinonitrilo,

5-(dibenzo[b,d]tiofen-3-il)-4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

5-(1*H*-indol-4-il)-4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo,

4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo$_3$

000592

4-[(2,4-dimetil-1H-indol-5-il)amino]-5-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofuran-2-il]nicoti nonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-benzofuran-2-il}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1-benzofUran-2-il]nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[(piperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}nicotinonitrilo,

4-(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metoxifenil}-4-[(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-il)amino]nicotinonitrilo,

4-[(2,4-dimetil-1*H*-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo,

4-[(4-metil-1H-indol-5-il)amino]-5-{4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}nicotinonitrilo$_5$

4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-2'-((piperazin-1-il)metil)-3,4'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilarnino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

4^1-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrile,

4'-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-6-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-4-(morfolinometil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

4'-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-4-((piperazin-1-il)metil)-2,3'-bipiridina-5'-carbonitrilo,

4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-(4-metil-1H-indol-5-ilamino)-5'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6'-((piperazin-1-il)metil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-6'-(morfolinometil)-3,3'-bipiridina-5-carbonitrilo,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinonitrilo,

4-(4-metil-1*H*-indol-5-ilamino)-5-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)nicotinonitrilo,

4-({[*cis*-4-(aminometil)ciclohexil]metil}amino)-5-(3,4-dimetoxifenil)nicotinonitrilo, y

1-óxido 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(1*H*-indol-5-ilamino)nicotinonitrilo.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el compuesto está en la forma de un enantiómero.

22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. Un método para tratar o inhibir un afección patológica o trastorno mediado por una proteína quinasa en un mamífero, el método comprende proporcionar a un mamífero una cantidad efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste.

24. El método de la reivindicación 23, en donde la proteína quinasa es proteína quinasa C.

25. El método de la reivindicación 23 o 24, en donde la afección patológica o trastorno es una enfermedad inflamatoria o es una enfermedad autoinmune seleccionada de asma, colitis, esclerosis múltiple, soriasis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, e inflamación de articulaciones.

000595

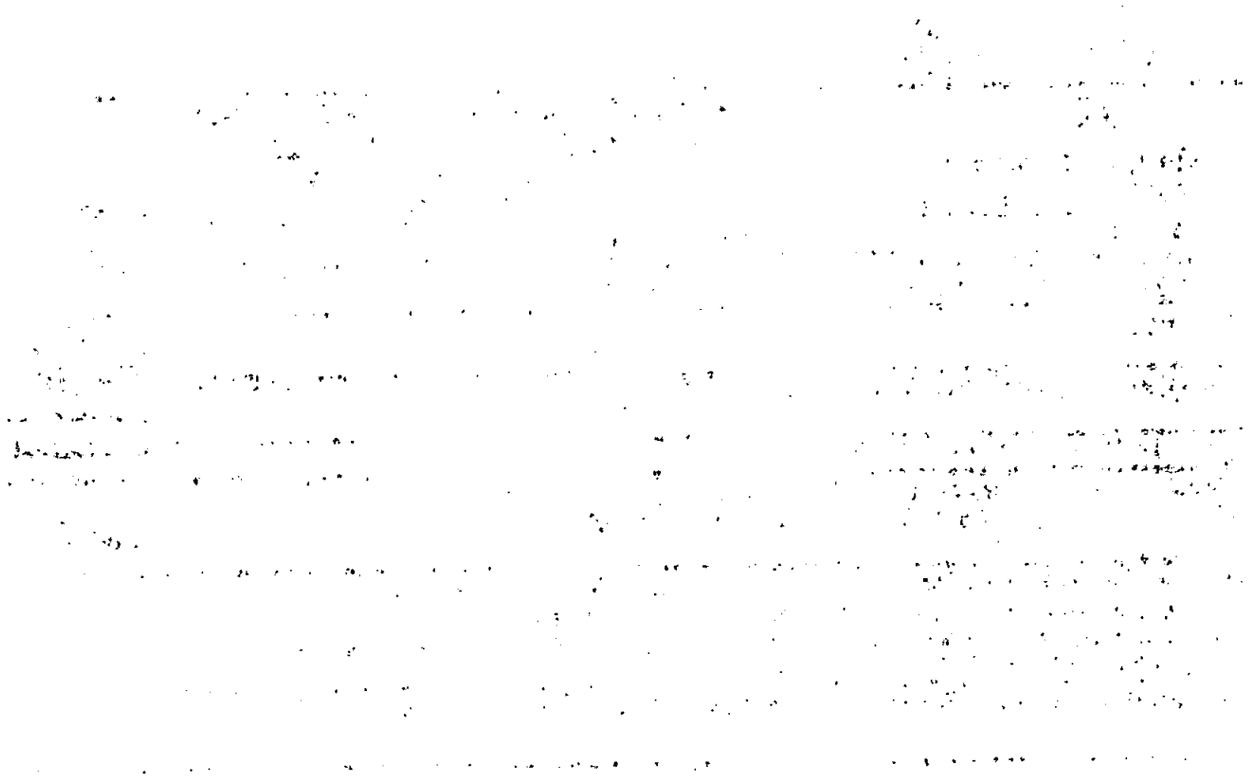
26. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste para uso como un medicamento.

27. Uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de éste en la preparación de un medicamento para el tratamiento o inhibición de una afección patológica o trastorno mediada por una proteína quinasa en un mamífero.

000556

RESUMEN

Las actuales enseñanzas proporcionan los compuestos de fórmula I (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres, en donde R^1, R^2, y X son como se define aquí. Las actuales enseñanzas también proporcionan métodos para elaborar los compuestos de fórmula I, y métodos para tratar enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o los compuestos de fórmula I a un mamífero que incluye un humano.



Retiro folio 507
"Extracto"

UA 15178

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 213/85, A61K 31/465, C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 405/12, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 471/04

(71)Solicitante(s) WYETH

(72) Inventor(es) COLE, Derek, Cecil; BOSCHELLI, Diane, Harris Y OTROS

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/813,060	13.06.2006	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 11/12/2008
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13.06.2007
No. de solicitud: PCT/US2007/013954

(87) Publicación internacional
Fecha: 21.12.2007
N° publicación: WO/2007/146376

(54) Titulo: 3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA

1995 9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 213/85, A61K 31/465, C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 405/12, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 471/04

(71)Solicitante(s) WYETH

(72) Inventor(es) COLE, Derek, Cecil; BOSCHELLI, Diane, Harris Y OTROS

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/813,060	13.06.2006	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11/12/2008

(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT

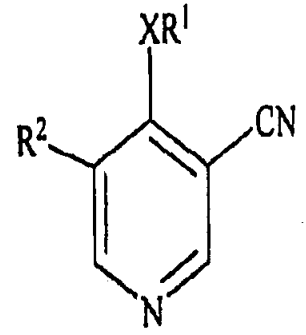
Fecha de presentación de la solicitud: 13.06.2007

No. de solicitud : PCT/US2007/013954

(87) Publicación internacional:

Fecha: 21.12.2007

No. Publicación : WO/2007/146376



(I)

(54) Titulo: 3-CIANOPIRIDINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA

(57) Resumen: Las actuales enseñanzas se relacionan con 3-cianopiridinas sustituidas de fórmula I:
y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres, en donde R1, R2. y X se definen como se describe aquí.
Las actuales enseñanzas también se relacionan con composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la fórmula I (que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un aspecto de las actuales enseñanzas se relaciona con métodos para preparar los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres. Las actuales enseñanzas también proporcionan métodos para utilizar los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres. En algunas modalidades, las actuales enseñanzas proporcionan métodos para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias, tales como asma, colitis, esclerosis múltiple, soriasis, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, e inflamación de articulaciones, que incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o ésteres) a un mamífero que incluye un humano.

510

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-127139- -00000-0000
Fecha: 2008-11-28 15:55:49 Dep: 2020 NULIDACION
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 509

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	( )
-Descripción de la Invención.	(X)	( )
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	( )
COMPLETA (X) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: Sandra Bastidas

Fecha: NOVIEMBRE 28, 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 511

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	08 127139
	Solicitud internacional	PCT/US2007/013954
	Fecha inicio fase nacional	13/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7588
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase 04 MAR. 2009
Dado en Bogotá DC,

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpall