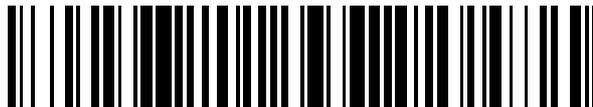


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 955**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2011 E 11760102 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2549868**

54 Título: **Compuestos químicos**

30 Prioridad:

25.03.2010 US 317476 P

09.06.2010 US 352863 P

10.09.2010 US 381480 P

30.09.2010 US 388151 P

02.12.2010 US 419068 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2015

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**AXTEN, JEFFREY MICHAEL;
GRANT, SETH WILSON;
HEERDING, DIRK A.;
MEDINA, JESUS RAUL;
ROMERIL, STUART PAUL y
TANG, JUN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 530 955 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos químicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de indolina sustituidos que son inhibidores de la actividad de la quinasa RE de tipo proteína quinasa R (PKR), PERK. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a dichos compuestos para uso en el tratamiento del cáncer, enfermedades oculares y enfermedades asociadas con rutas de respuesta a proteínas desplegadas activadas, tales como la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, diabetes de tipo 1, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y arritmias.

Antecedentes de la invención

15 La respuesta a proteínas desplegadas (UPR) es una ruta de transducción de señales que permite que las células sobrevivan a tensiones medioambientales que perturban el plegado y maduración de las proteínas en el retículo endoplásmico (RE) (Ma and Hendershot, 2004), (Feldman et al., 2005), (Koumenis and Wouters, 2006). Los estímulos de estrés que activan la UPR incluyen la hipoxia, la alteración de la glicosilación de proteínas (privación de glucosa), la disminución del calcio del RE luminal, o los cambios en el estado redox del RE (Ma and Hendershot, 2004), (Feldman et al., 2005). Estas perturbaciones dan como resultado la acumulación de proteínas desplegadas o mal plegadas en el RE, que es detectada por proteínas de membrana del RE residente. Estas proteínas activan una respuesta celular coordinada para aliviar el impacto del estrés y potenciar la supervivencia celular. Las respuestas incluyen un aumento del nivel de proteínas chaperonas para potenciar el replegado de proteínas, degradación de las proteínas mal plegadas, y detención de la traducción para disminuir la carga de proteínas que entran en el RE. Estas rutas también regulan la supervivencia celular por modulación de la apoptosis (Ma y Hendershot, 2004), (Feldman et al., 2005), (Hamanaka et al., 2009) y autofagia (Rouschop et al.), y pueden desencadenar la muerte celular en condiciones de estrés prolongado del RE.

25 Se han identificado 3 proteínas de membrana del RE como efectoras primarias de la UPR: ER quinasa de tipo proteína quinasa R (PKR) [PERK, también conocida como la quinasa 3 del factor 2A de iniciación eucariótica (EIF2AK3), o quinasa eIF2 α pancreática (PEK)], gen 1 α/β que requiere inositol (IRE1), y factor 6 de transcripción activante (ATF6) (Ma y Hendershot, 2004). En condiciones normales, estas proteínas se mantienen en el estado inactivado por unión a la chaperona del RE, GRP78 (BiP). La acumulación de proteínas desplegadas en el RE conduce a la liberación de GRP78 desde estos sensores dando como resultado su activación (Ma et al., 2002). PERK es una proteína de membrana de tipo I del RE que contiene un dominio que detecta estrés frente al lumen del RE, un segmento transmembrana, y un dominio de quinasa citosólica (Shi et al., 1998), (Sood et al., 2000). La liberación de GRP78 desde el dominio detector de estrés de PERK da como resultado oligomerización y autofosforilación en múltiples restos de serina, treonina y tirosina (Ma et al., 2001), (Su et al., 2008). El sustrato principal para PERK es el factor 2 α de iniciación eucariótica (eIF2 α) en serina-51 (Marciniak et al., 2006). Este sitio también es fosforilado por otros miembros de la familia de las PERK [(control general no desreprimido 2 (GCN2), PKR, y quinasa regulada por hemo (HRI)] en respuesta a diferentes estímulos, y por inductores farmacológicos del estrés del RE tales como taspigargina y tunicamicina. La fosforilación de eIF2 α lo convierte en un inhibidor de eIF2B, que impide la unión del complejo de iniciación de la traducción del ribosoma 40S y por consiguiente reduce la velocidad del inicio de la traducción. Entre otros efectos, esto conduce a una pérdida de ciclina D1 en las células, dando como resultado la detención del ciclo de división celular en la fase G1 (Brewer and Diehl, 2000), (Hamanaka et al., 2005). Paradójicamente, la traducción de ciertos mensajes que codifican efectores secuencia abajo de eIF2 α , ATF4 y CHOP (proteína homóloga de C/EBP; GADD153), que modulan las rutas de supervivencia celular, aumenta realmente por el estrés del RE. Un segundo sustrato para PERK, Nrf2, regula el potencial redox celular, contribuye a la adaptación celular a l estrés del RE, y estimula la supervivencia (Cullinan y Diehl, 2004). La función normal de la PERK es proteger las células secretoras protectoras del estrés del RE. Los fenotipos de ratones genodéficientes en PERK incluyen diabetes, debida a la pérdida de los islotes pancreáticos, anomalías esqueléticas, y retraso del crecimiento (Harding et al., 2001), (Zhang et al., 2006), (Iida et al., 2007). Estas características son similares a las observadas en pacientes con el síndrome de Wolcott-Rallison, que portan mutaciones germinales en el gen PERK (Delepine et al., 2000). IRE1 es una proteína transmembrana con funciones de quinasa y endonucleasa (RNase) (Feldman et al., 2005) (Koumenis y Wouters, 2006). Bajo estrés del RE, sufre oligomerización y autofosforilación, lo cual activa la endonucleasa para eliminar un intrón del ARNm de la proteína 1 de unión a la caja-X (XBP1) no cortado y empalmado. Esto conduce a la síntesis de XBP1 truncadas, que activan la transcripción de los genes de UPR. El tercer efector de la UPR, ATF6, es transportado al aparato de golgi tras el estrés del RE, donde es escindido por proteasas para liberar el dominio de transcripción citosólico. Este dominio se transloca al núcleo y activa la transcripción de genes UPR (Feldman et al., 2005), (Koumenis y Wouters, 2006).

60 Las células tumorales experimentan episodios de hipoxia y privación de nutrientes durante su crecimiento debido a un suministro insuficiente de sangre y función aberrante de los vasos sanguíneos (Brown y Wilson, 2004), (Blais y Bell, 2006). Por lo tanto, es probable que sean dependientes de la activación de la señalización denominada "respuesta a las proteínas mal plegadas" (UPR, por sus siglas en inglés) para facilitar su crecimiento. En

consonancia con esto, los fibroblastos de ratón obtenidos a partir de ratones PERK *-/-*, XBP1 *-/-*, y ATF4 *-/-*, y los fibroblastos que expresan eIF2 α mutante muestran reducción del crecimiento clonogénico y aumento de la apoptosis en condiciones de hipoxia *in vitro* y crecen a tasas sustancialmente reducidas cuando se implantan como tumores en ratones atímicos desnudos (Koumenis et al., 2002), (Romero-Ramirez et al., 2004), (Bi et al., 2005). Líneas de células tumorales humanas que llevan una PERK dominante negativa que carece de actividad quinasa también mostraron aumento de la apoptosis *in vitro* en condiciones de hipoxia y crecimiento tumoral deteriorado *in vivo* (Bi et al., 2005). En estos estudios, la activación de la UPR se observó en regiones en el tumor que coincidían con zonas hipóxicas. Estas zonas presentaban velocidades de apoptosis mayores comparadas con tumores con señalización de la UPR intacta. Otras pruebas que apoyan el papel de PERK en la estimulación del crecimiento del tumor es la observación de que el número, tamaño y vascularización de insulinomas que surgen en ratones transgénicos que expresan el antígeno T de SV40 en las células beta secretoras de insulina, se redujo profundamente en ratones PERK *-/-* en comparación con el control de tipo salvaje (Gupta et al., 2009). La activación de la UPR también se ha observado en muestras clínicas. Los tumores humanos, incluidos los derivados de carcinomas cervicales, glioblastomas (Bi et al., 2005), cánceres de pulmón (Jorgensen et al., 2008) y cánceres de mama (Ameri et al., 2004), (Davies et al., 2008) muestran niveles elevados de proteínas implicadas en la UPR, en comparación con los tejidos normales. Por lo tanto, se espera que la inhibición de la respuesta a proteínas desplegadas con compuestos que bloquean la actividad de la PERK y otros componentes de la UPR, tengan utilidad como agentes anticancerosos y en el tratamiento de enfermedades asociadas con las rutas de activación de las respuestas a proteínas desplegadas, tales como la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular y diabetes de tipo 1.

La pérdida de homeostasis del retículo endoplásmico y la acumulación de proteínas mal plegadas, pueden contribuir a una serie de estados patológicos incluyendo enfermedades cardiovasculares y degenerativas (Paschen, 2004) tales como: enfermedad de Alzheimer (Salminen et al., 2009 y O'Connor et al. 2008), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (Kanekura et al., 2009 y Nassif et al. 2010), infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (McAlpine et al., 2010), y arritmias. Se espera que un inhibidor de la PERK sea útil en el tratamiento de dichas enfermedades cardiovasculares y degenerativas, en las que la patología subyacente y los síntomas están asociados con la desregulación de la respuesta a proteínas desplegadas.

Bibliografía

- Ameri, K., Lewis, C. E., Raida, M., Sowter, H., Hai, T., y Harris, A. L. (2004). "Anoxic induction of ATF-4 through HIF-1-independent pathways of protein stabilization in human cancer cells", *Blood* 103, 1876-82.
- Bi, M., Naczki, C., Koritzinsky, M., Fels, D., Blais, J., Hu, N., Harding, H., Novoa, I., Varia, M., Raleigh, J., et al. (2005). RE stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth, *EMBO J* 24, 3470-81. Blais, J., and Bell, J. C. (2006). "Novel therapeutic target: the PERKs of inhibiting the integrated stress response", *Cell Cycle* 5, 2874-7.
- Brewer, J. W., y Diehl, J. A. (2000). PERK mediates cell-cycle exit during the mammalian unfolded protein response, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97,12625-30. Brown, J. M., y Wilson, W. R. (2004). "Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment", *Nat. Rev. Cancer* 4, 437-47.
- Cullinan, S. B., y Diehl, J. A. (2004). "PERK-dependent activation of Nrf2 contributes to redox homeostasis and cell survival following endoplasmic reticulum stress", *J. Biol. Chem.* 279, 20108-17.
- Davies, M. P., Barraclough, D. L., Stewart, C., Joyce, K. A., Eccles, R. M., Barraclough, R., Rudland, P. S., y Sibson, D. R. (2008). "Expression and splicing of the unfolded protein response gene XBP-1 are significantly associated with clinical outcome of endocrine-treated breast cancer", *Int. J. Cancer* 123, 85-8.
- Delepine, M., Nicolino, M., Barrett, T., Golamaully, M., Lathrop, G. M., y Julier, C. (2000). "EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome", *Nat. Genet.* 25, 406-9.
- Feldman, D. E., Chauhan, V., y Koong, A. C. (2005). "The unfolded protein response: a novel component of the hypoxic stress response in tumors, *Mol Cancer Res* 3, 597-605. Gupta, S., McGrath, B., y Cavener, D. R. (2009). "PERK regulates the proliferation and development of insulin-secreting beta-cell tumors in the endocrine pancreas of mice", *PLoS One* 4, e8008.
- Hamanaka, R. B., Bennett, B. S., Cullinan, S. B., y Diehl, J. A. (2005). "PERK and GCN2 contribute to eIF2alpha phosphorylation and cell cycle arrest after activation of the unfolded protein response pathway", *Mol. Biol. Cell* 16, 5493-501.
- Hamanaka, R. B., Bobrovnikova-Marjon, E., Ji, X., Liebhaber, S. A., y Diehl, J. A. (2009). "PERK-dependent regulation of IAP translation during RE stress", *Oncogene* 28, 910-20.
- Harding, H. P., Zeng, H., Zhang, Y., Jungries, R., Chung, P., Plesken, H., Sabatini, D. D., y Ron, D. (2001). "Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in *perk**-/-* mice reveals a role for translational control in secretory cell survival", *Mol. Cell* 7, 1153-63.

- lida, K., Li, Y., McGrath, B. C., Frank, A., y Cavener, D. R. (2007). "PERK eIF2 alpha kinase is required to regulate the viability of the exocrine pancreas in mice", *BMC Cell Biol.* 8, 38.
- 5 Jorgensen, E., Stinson, A., Shan, L., Yang, J., Gietl, D., y Albino, A. P. (2008). "Cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in normal and malignant human lung cells", *BMC Cancer* 8, 229.
- Kanekura, K.; Suzuki, H.; Aiso, S.; Matsuoka, M. "RE Stress and Unfolded Protein Response in Amyotrophic Lateral Sclerosis", *Molecular Neurobiology* (2009), 39(2), 81-89.
- Koumenis, C., Naczki, C., Koritzinsky, M., Rastani, S., Diehl, A., Sonenberg, N., Koromilas, A., y Wouters, B. G. (2002). "Regulation of protein synthesis by hypoxia via activation of the endoplasmic reticulum kinase PERK and phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha", *Mol. Cell Biol.* 22, 7405-16.
- 10 Koumenis, C., y Wouters, B. G. (2006). "Translating" tumor hypoxia: unfolded protein response (UPR)-dependent and UPR-independent pathways, *Mol. Cancer Res.* 4, 423-36.
- Ma, K., Vatter, K. M., y Wek, R. C. (2002). "Dimerization and release of molecular chaperone inhibition facilitate activation of eukaryotic initiation factor-2 kinase in response to endoplasmic reticulum stress", *J. Biol. Chem.* 277, 18728-35.
- 15 Ma, Y., y Hendershot, L. M. (2004). "The role of the unfolded protein response in tumour development: friend or foe?", *Nat. Rev. Cancer* 4, 966-77.
- Ma, Y., Lu, Y., Zeng, H., Ron, D., Mo, W., y Neubert, T. A. (2001). "Characterization of phosphopeptides from protein digests using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and nanoelectrospray quadrupole time-of-flight mass spectrometry", *Rapid Commun Mass Spectrom* 15, 1693-700.
- 20 Marciniak, S. J., Garcia-Bonilla, L., Hu, J., Harding, H. P., y Ron, D. (2006). "Activation-dependent substrate recruitment by the eukaryotic translation initiation factor 2 kinase PERK", *J. Cell Biol.* 172, 201-9.
- McAlpine, C.S.; Bowes, A.J.; y Werstuck, G.H. (2010) "Diabetes, hyperglycemia and accelerated atherosclerosis: evidence supporting a role for endoplasmic reticulum (RE) stress signaling". *Cardiovascular & Hematological Disorders: Drug Targets* 10(2), 151-157.
- 25 Nassif, M.; Matus, S.; Castillo, K.; y Hetz, C. (2010) "Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathogenesis: A Journey Through the Secretory Pathway" *Antioxidants & Redox Signaling* 13(12), 1955-1989.
- O'Connor, T.; Sadleir, K.R.; Maus, E.; Velliquette, R. A.; Zhao, J.; Cole, S. L.; Eimer, W. A.; Hitt, B.; Bembinster, L. A.; Lammich, S. Lichtenthaler, S.F., Hébert, S.S., De Strooper, B., Haass, C., Bennett, D.A., Vassar, R. (2008) "Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis". *Neuron*, 60(6), 988-1009.
- 30 Paschen, W. (2004) "Endoplasmic reticulum dysfunction in brain pathology: Critical role of protein synthesis", *Current Neurovascular Research*, 1(2), 173-181.
- Romero-Ramirez, L., Cao, H., Nelson, D., Hammond, E., Lee, A. H., Yoshida, H., Mori, K., Glimcher, L. H., Denko, N. C., Giaccia, A. J., et al. (2004). "XBP1 is essential for survival under hypoxic conditions and is required for tumor growth", *Cancer Res* 64, 5943-7.
- 35 Rouschop, K. M., van den Beucken, T., Dubois, L., Niessen, H., Bussink, J., Savelkoul, K., Keulers, T., Mujcic, H., Landuyt, W., Voncken, J. W., et al. "The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5", *J. Clin. Invest.* 120, 127-41.
- 40 Salminen, A.; Kauppinen, A.; Suuronen, T.; Kaarniranta, K.; Ojala, J. "RE stress in Alzheimer's disease: a novel neuronal trigger for inflammation and Alzheimer's pathology". *Journal of Neuroinflammation* (2009), 6:41.
- Shi, Y., Vatter, K. M., Sood, R., An, J., Liang, J., Stramm, L., y Wek, R. C. (1998). "Identification and characterization of pancreatic eukaryotic initiation factor 2 alpha-subunit kinase, PEK, involved in translational control", *Mol. Cell. Biol* 18, 7499-509.
- 45 Sood, R., Porter, A. C., Ma, K., Quilliam, L. A., y Wek, R. C. (2000). "Pancreatic eukaryotic initiation factor-2alpha kinase (PEK) homologues in humans, *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* that mediate translational control in response to endoplasmic reticulum stress", *Biochem. J.* 346 Pt 2, 281-93.
- Su, Q., Wang, S., Gao, H. Q., Kazemi, S., Harding, H. P., Ron, D., y Koromilas, A. E. (2008). "Modulation of the eukaryotic initiation factor 2 alpha-subunit kinase PERK by tyrosine phosphorylation", *J. Biol. Chem.* 283, 469-75.

Tabas, I.; Seimon, T.; Timmins, J.; Li, G.; Lim, W. "Macrophage apoptosis in advanced atherosclerosis", *Annals of the New York Academy of Sciences* (2009), 1173(S1), E40-E45.

Zhang, W., Feng, D., Li, Y., Iida, K., McGrath, B., y Cavener, D. R. (2006). "PERK EIF2AK3 control of pancreatic beta cell differentiation and proliferation is required for postnatal glucose homeostasis", *Cell Metab.* 4, 491-7.

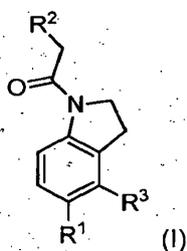
5 Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que son inhibidores de la PERK.

También es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico y compuestos útiles en los métodos de la invención.

10 También es un objeto de la presente invención proporcionar compuesto para el tratamiento de cáncer y enfermedades asociadas con las rutas de respuesta a proteínas desplegadas activadas, tales como enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, diabetes de tipo 1, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y arritmias, que comprende administrar dichos inhibidores de la actividad de la PERK.

Compendio de la invención

15 En un aspecto, la invención se dirige a derivados de indolina sustituidos, específicamente a compuestos de acuerdo con la fórmula I:



en la que R¹, R² y R³ se definen a continuación.

La presente invención también se refiere al descubrimiento de que los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de la PERK.

20 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método de tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de PERK de Fórmula (I).

25 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de PERK de Fórmula (I).

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de ictus, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de PERK de Fórmula (I).

30 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de la diabetes Tipo 1.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de un estado de enfermedad seleccionado de: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, y arritmias.

35 En un aspecto adicional de la descripción se proporcionan nuevos procedimientos y nuevos productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos inhibidores de la PERK de la presente invención.

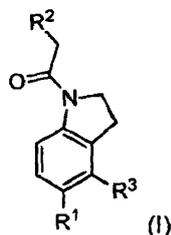
En la presente descripción se incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico y compuestos útiles en los métodos de la invención.

En la presente descripción también se incluyen métodos de coadministración de los compuestos inhibidores de la PERK de la presente invención con otros principios activos.

40

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I):



en la que:

5 R¹ se selecciona de:

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno,

alquilo C₁₋₆,

10 alquiloxi C₁₋₄,

-OH,

hidroxialquilo C₁₋₄,

-COOH,

-CONH₂,

15 tetrazol,

-CF₃,

-alquil(C₁₋₄)-O-alquilo(C₁₋₄),

-CH₂CH₂N(H)C(O)OCH₂arilo,

di(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo(C₁₋₄),

20 aminoalquilo(C₁₋₄),

-NO₂,

-NH₂,

-CN,

arilo,

25 arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,

30 -(alquil C₁₋₄)-heterocicloalquilo,

-(alquil C₁₋₄)-heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄,

di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,

heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄),

fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃;

R² se selecciona de:

5 arilo,

arilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CONH₂, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN,

heteroarilo,

10 heteroarilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CONH₂, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN,

cicloalquilo, y

cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CONH₂, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN; y

R³ se selecciona de: hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y yodo;

15 y sales de los mismos.

Esta invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

Adecuadamente el compuesto de fórmula (I) no es la 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(3-piridinilo)tieno[3,2-c]piridin-4-amina.

20 Para los compuestos de fórmula (I), adecuadamente R¹ es bicicloheteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno,

alquilo C₁₋₆,

alquiloxi C₁₋₄,

-OH,

25 hidroxialquilo C₁₋₄,

-COOH,

-CONH₂,

tetrazol,

-CF₃,

30 -alquil(C₁₋₄)-O-alquilo(C₁₋₄),

-CH₂CH₂N(H)C(O)OCH₂arilo,

di(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo(C₁₋₄),

aminoalquilo(C₁₋₄),

-NO₂,

35 -NH₂,

-CN,

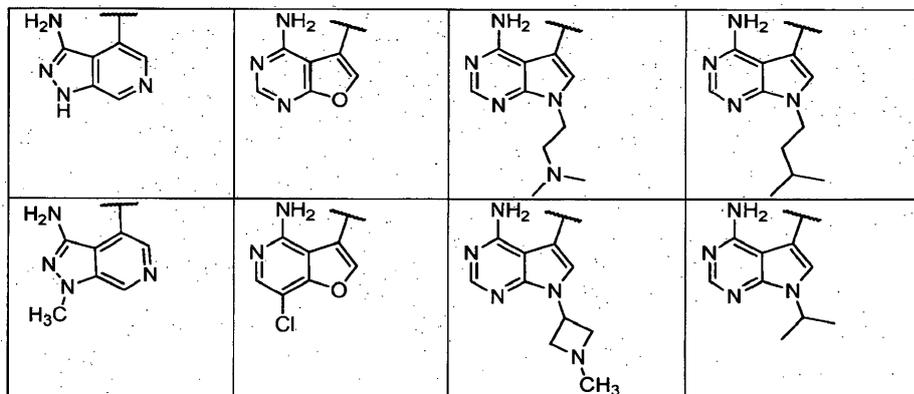
arilo,

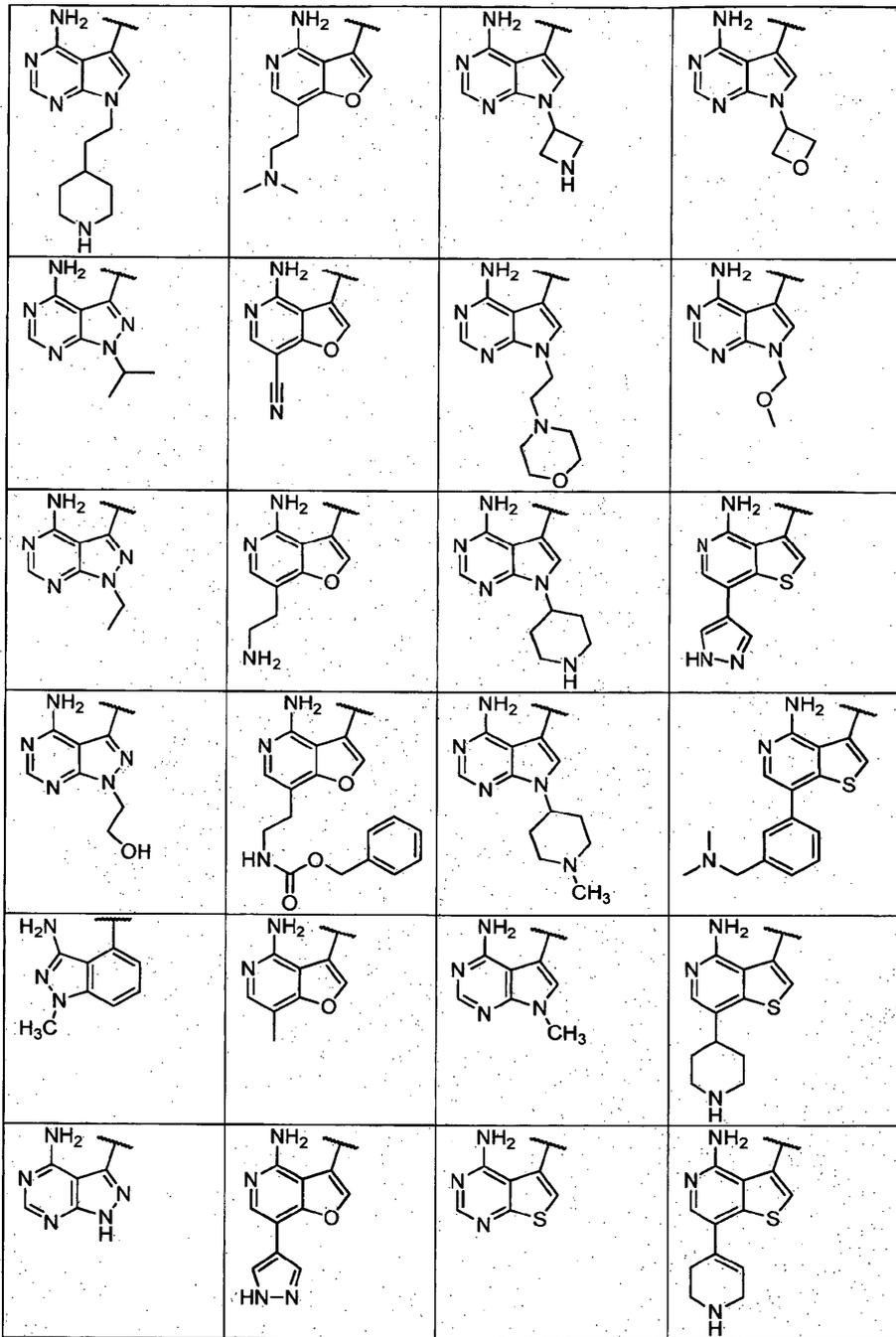
arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,

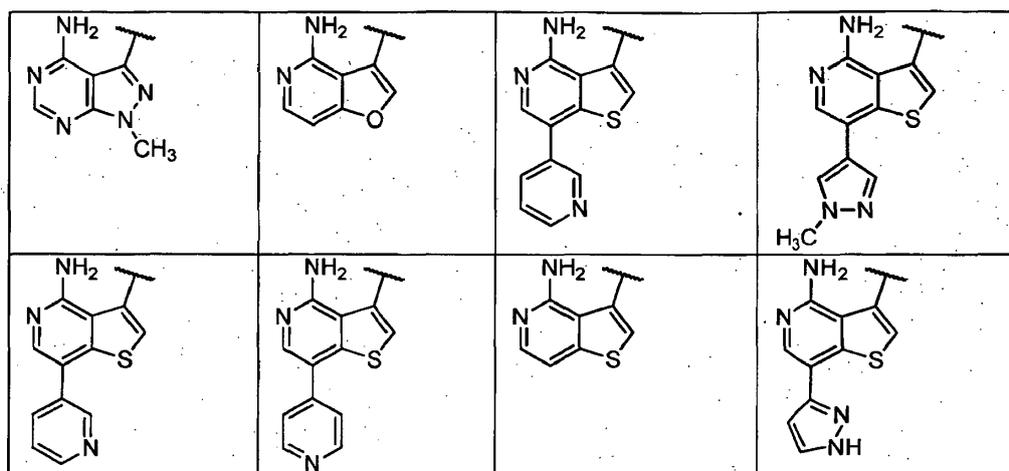
40 heterocicloalquilo,

- heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,
- (alquil C₁₋₄)-heterocicloalquilo,
- alquil C₁₋₄-heterocicloalquilo sustituido con uno a tres
- 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄,
- di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃, heteroarilo, y
- heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄),
- fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃.
- 10 Para los compuestos de fórmula (I), adecuadamente R¹ es bicicloheteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de:
- halógeno,
- alquilo C₁₋₆,
- alquiloxi C₁₋₄,
- 15 -OH,
- hidroxialquilo C₁₋₄,
- COOH,
- tetrazol,
- CF₃,
- 20 -alquil(C₁₋₄)-O-alquilo(C₁₋₄),
- CH₂CH₂N(H)C(O)OCH₂arilo,
- di(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo(C₁₋₄),
- aminoalquilo(C₁₋₄),
- NO₂,
- 25 -NH₂,
- CN,
- arilo,
- arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, fluoro, cloro,
- 30 bromo, yodo y -CF₃,
- heterocicloalquilo,
- heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,
- (alquil C₁₋₄)-heterocicloalquilo,
- 35 -(alquil C₁₋₄)-heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄,
- di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃, heteroarilo, y
- heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄),
- fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃.

Para los compuestos de fórmula (I), adecuadamente R¹ se selecciona de los siguientes bicicloheteroarilos, en los que la posición de unión se designa mediante una línea ondulada:







y

R² se selecciona de:

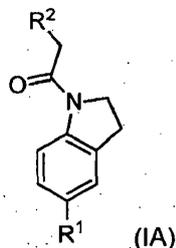
arilo,

- 5 arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN, heteroarilo,

heteroarilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN; y

R³ se selecciona de: hidrógeno, fluoro y cloro.

- 10 Adecuadamente, esta invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (IA):



en la que:

R¹ se selecciona de:

bicicloheteroarilo, y

- 15 bicicloheteroarilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

halógeno,

alquilo C₁₋₄,

alquiloxi C₁₋₄,

-OH,

- 20 -COOH,

tetrazol,

-CF₃,

-alquil(C₁₋₄)-O-alquilo(C₁₋₄),

-NO₂,

- NH₂,
 -CN,
 arilo,
 arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,
 heterocicloalquilo,
 heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, fluoro,
 cloro, bromo, yodo y -CF₃,
- 5
- heteroarilo, y
 heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, fluoro, cloro, bromo,
 yodo y -CF₃; y
 R² se selecciona de:
- 10
- arilo,
 arilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN,
 cicloalquilo, y
 cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN;
- 15
- 20
- y sales de los mismos.
- Esta invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (IA).
- Adecuadamente, el compuesto de fórmula (IA) no es 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(3-piridinilo)tieno[3,2-c]piridin-4-amina.
- 25
- Para los compuestos de fórmula (IA), adecuadamente R¹ es bicicloheteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- halógeno,
 alquilo C₁₋₄,
 alquiloxi C₁₋₄,
 -OH,
 -COOH,
 tetrazol,
 -CF₃,
 -alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, I
- 30
- NO₂,
 -NH₂,
 -CN,
 arilo,
 arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,
- 35
- 40

heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, fluoro,

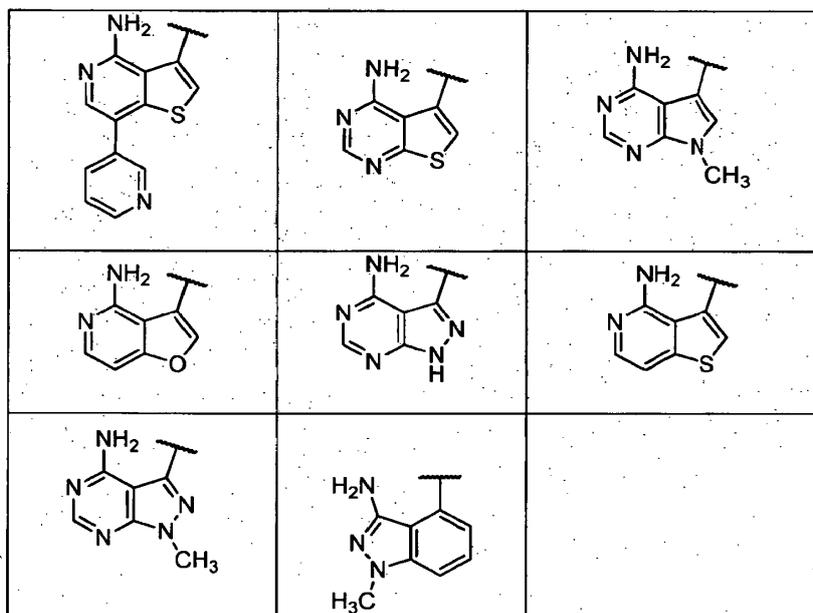
cloro, bromo, yodo y -CF₃,

5 heteroarilo, y

heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, fluoro, cloro, bromo,

yodo y -CF₃.

Para compuestos de fórmula (IA), adecuadamente R¹ se selecciona de:



10

y

R² se selecciona de:

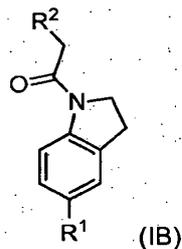
arilo,

15 arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquil C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN,

cicloalquilo, y

cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquil C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN.

Adecuadamente, esta invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (IB):



20

en la que:

R¹ se selecciona de:

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), arilo, heteroarilo, -NO₂, -NH₂ y -CN, y

R² se selecciona de:

5 arilo,

arilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN,

cicloalquilo, y

10 cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN;

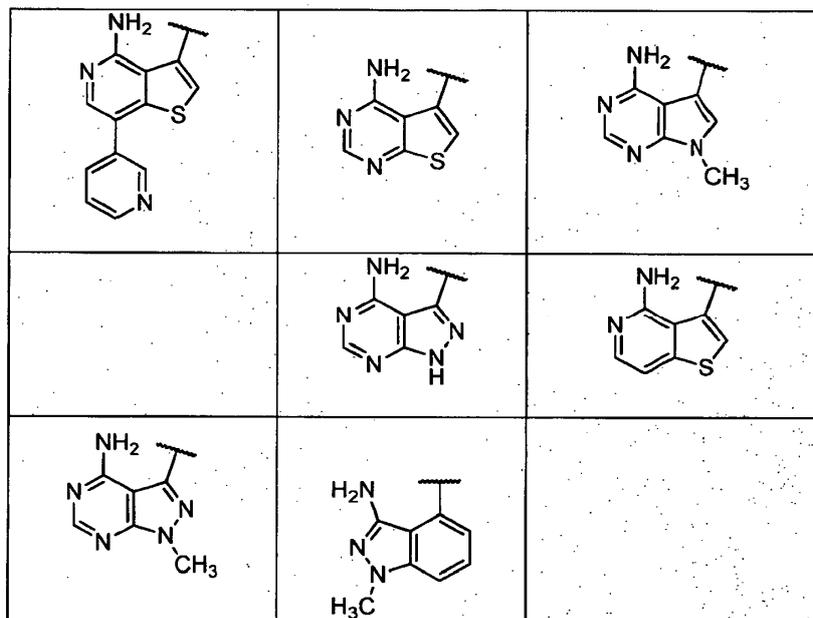
y sales de los mismos.

Esta invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (IB).

Adecuadamente el compuesto de fórmula (IB) no es la 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina.

15 Para los compuestos de fórmula (1B), adecuadamente R¹ es bicicloheteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), arilo, heteroarilo, -NO₂, -NH₂ y -CN.

Para compuestos de fórmula (1B), adecuadamente R¹ se selecciona de:



20 y

R² se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN,

25 cicloalquilo, y

cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN.

Están incluidos en los compuestos de fórmula (I) de la presente invención:

- 1-metil-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 1-metil-4-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-indazol-3-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 10 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 4-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-indazol-3-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 15 3-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-{1-[(2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 20 3-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-(1-[[3-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-(1-[[2-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 25 3-[1-(2-naftalenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piperidinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 30 3-{1-[(3,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-{1-[(2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 35 5-{1-[(3-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 7-metil-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

- 3-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
- 3-{2-[5-(4-aminotieno[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 3-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(2,3-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 5 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-metil-3-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 7-metil-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 10 5-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 7-metil-5-(1-[(2-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 1-metil-3-(1-[(3-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 7-metil-5-(1-[(3-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 15 1-metil-3-(1-[(2-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
- 1-metil-3-{1-[(2,3,5-trifluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 20 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina;
- 3-{1-[(3,5-diclorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
- 3-{1-[(3,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 25 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
- 3-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
- 30 3-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
- 1-metil-3-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
- 5-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2-fluoro-3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 35 5-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(2-fluoro-3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- 3-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-(1-metil-4-piperidinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-cloro-2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5 3-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(3-cloro-2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,3-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 1-(1-metiletil)-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 2-(4-amino-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)etanol;
- 10 5-{1-[(3,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amida;
- 1-etil-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4-amina;
- 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 15 5-{1-[(3,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-metil-5-{1-[(2,3,5-trifluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3,5-diclorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-(3-azetidil)-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 20 7-metil-5-{1-[(4-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-(1-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-(metiloxi)metil-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-metil-5-{1-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 25 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-(1-metiletil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(5-cloro-2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 30 [2-(4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridin-7-il)etil]carbamato de fenilmetilo;
- 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-(3-metilbutil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-[2-(dimetilamino)etil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(6-cloro-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 35 3-{1-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-(2-aminoetil)-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridin-4-amina;
- 4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridine-7-carbonitrilo;

- 5-{1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-[4-fluoro-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-[4-fluoro-1-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-(1-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 10 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-[2-(4-piperidinil)etil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-metil-5-{1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-(1-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-(3-oxetanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-[2-(dimetilamino)etil]furo[3,2-*c*]piridin-4-amina;
- 15 7-metil-5-(1-[(6-(trifluorometil)-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-(3-oxetanil)-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-[2-(4-morfolinil)etil]-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-(1-metiletil)-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 20 7-(3-metilbutil)-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 4-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina;
- 7-cloro-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridin-4-amina;
- 7-(3-azetidil)-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 25 7-(1-metil-3-azetidil)-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-[2-(dimetilamino)etil]-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-(4-fluoro-1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-[4-fluoro-1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 30 5-(4-fluoro-1-[(6-(trifluorometil)-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 35 5-(4-fluoro-1-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridin-4-amina;
- 5-[4-fluoro-1-[(4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 4-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina;
- 1-metil-4-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina;

7-(3-azetidil)-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

7-[2-(4-piperidinil)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

7-(2-aminoetil)-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;

5 3-{1-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-{4-cloro-1-[[6-metil-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina; y

5-(4-cloro-1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

10 y sales de los mismos incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables.

El experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la fórmula I. Realmente, en algunas realizaciones de la invención, se pueden preferir sales que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I, frente a las respectivas bases libres. Por consiguiente, la invención se refiere adicionalmente a sales, incluyendo sales

15 farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I.

Las sales de los compuestos de la invención se preparan fácilmente por los especialistas en la técnica.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se preparan fácilmente por los especialistas en la técnica.

20 Los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros individuales, diastereoisómeros u otras formas estereoisómeras, o en forma de mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, pueden estar presentes en un sustituyente, tal como en un grupo alquilo. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, la estructura pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y todas las

25 mezclas de los mismos. Así, los compuestos según la Fórmula I que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

30 Los compuestos según la fórmula I pueden contener también dobles enlaces u otros centros de asimetría geométrica. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que la estructura abarque el isómero geométrico *trans* (E), el isómero geométrico *cis* (Z), y todas las mezclas de los mismos. De manera similar, en la fórmula I están incluidas también todas las formas tautómeras, existan tales tautómeros en equilibrio o bien se presenten predominantemente en una forma.

35 Los compuestos de fórmula I o sales, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o en forma no cristalina o como una mezcla de ambas. Para los compuestos de la invención que se encuentran en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los cuales se incorporan moléculas de disolvente dentro de la red cristalina, durante la cristalización. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los

40 hidratos incluyen los hidratos estequiométricos y también composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

45 El experto en la técnica apreciará además, que algunos compuestos de fórmula I o sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que existen en forma cristalina, incluyendo los diferentes solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de polvo de

50 rayos X, que pueden usarse para la identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión, o disolvente, pueden dar lugar a polimorfos. Además, en ciertas condiciones un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo. La invención incluye todos estos polimorfos.

Definiciones

El término "**alquilo**" se refiere a una cadena hidrocarbonada que tiene el número de átomos miembros que se especifica. Por ejemplo, alquilo C₁-C₄ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden ser saturados, insaturados, lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, etileno, propilo (n-propilo e isopropilo), buteno y butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo).

El término "**alcoxi**" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que el "alquilo" es como se define en la presente memoria. Por ejemplo, alcoxi C₁-C₄ se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos miembros. Los grupos alcoxi ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término "**arilo**" se refiere a un anillo de hidrocarburo aromático. Los grupos arilo son sistemas anulares monocíclicos o sistemas anulares bicíclicos. Los ejemplos de dichos anillos de arilo monocíclicos incluyen fenilo y bifenilo. Los ejemplos de dichos anillos de arilo bicíclicos incluyen naftaleno, bifenilo y anillos en los que el fenilo está condensado con un anillo de cicloalquilo o cicloalqueno que tiene 5, 6 ó 7 átomos miembros, por ejemplo tetrahidronaftaleno.

El término "**cicloalquilo**" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado que tiene el número especificado de átomos miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas anulares monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₇ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos miembros. Los ejemplos de cicloalquilo como se usa en la presente memoria incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "**halo**" se refiere a los radicales halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "**heteroarilo**" se refiere a un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heteroarilo son sistemas anulares monocíclicos. Los anillos de heteroarilo monocíclicos tienen 5 ó 6 átomos miembros. Heteroarilo incluye pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo.

El término "**heterocicloalquilo**" se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Sin embargo, los anillos de heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas anulares monocíclicos o un anillo monocíclico condensado con un anillo de arilo o con un anillo de heteroarilo que tiene de 4 a 11 átomos miembros. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo está saturado. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo está insaturado, pero no es aromático. Heterocicloalquilo incluye pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, piranilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatitanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, 1,3-oxazolidin-2-ona, hexahidro-1H-azepina, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahydro-piridinilo y azetidino.

Adecuadamente "**Heterocicloalquilo**" incluye: oxetanilo.

El término "**bicicloheteroarilo**" se refiere a dos anillos aromáticos condensados que contienen de 1 a 6 heteroátomos como átomos miembros. Los grupos bicicloheteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los anillos de bicicloheteroarilo tienen de 6 a 11 átomos miembros. El bicicloheteroarilo incluye: 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, tieno[3,2-c]piridina, tieno[2,3-d]pirimidina, furo[2,3-c]piridina, furo[2,3-d]pirimidina, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, azabencimidazolilo, tetrahydrobencimidazolilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, imidazo[4.5-c]piridina, imidazo[4.5-b]piridina, furopiridinilo y naftiridinilo.

El término "**bicicloheteroarilo**" adecuadamente se refiere a dos anillos aromáticos condensados que contienen de 1 a 6 heteroátomos como átomos miembros. Los grupos bicicloheteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los anillos de bicicloheteroarilo tienen de 6 a 11 átomos miembros. El bicicloheteroarilo incluye: 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, tieno[3,2-c]piridina, tieno[2,3-d]pirimidina, furo[2,3-c]piridina, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, azabencimidazolilo, tetrahydrobencimidazolilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, imidazo[4.5-c]piridina, imidazo[4.5-b]piridina, furopiridinilo y naftiridinilo.

El "**bicicloheteroarilo**" incluye adecuadamente: 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, tieno[3,2-c]piridina, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, azabencimidazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, bencimidazolilo, benzopiraniolo, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, imidazo[4.5-c]piridina, imidazo[4.5-b]piridina, furopiridinilo y naftiridinilo.

El término “**heteroátomo**” se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

- 5 **"Farmacéuticamente aceptable"** se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance de la opinión médica fundada, adecuados para ser utilizados en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin una excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación y que cuentan con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 10 Tal como se usa en el presente documento los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos concuerdan con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan abreviaturas estándar de una o de tres letras para designar restos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin más purificación. Específicamente, en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

- 15 Ac (acetilo);
 Ac₂O (anhídrido acético);
 ACN (acetonitrilo);
 AIBN (azobis(isobutironitrilo));
 20 ATP (trifosfato de adenosina);
 Bis-(pinacolato)diboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano);
 BSA (albúmina de suero bovino);
 BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo);
 BMS (complejo de borano - dimetilsulfóxido);
 25 Bn (bencilo);
 Boc (terc-Butoxicarbonilo);
 Boc₂O (dicarbonato de di-*terc*-butilo);
 BOP (Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio);
 C18 (se refiere a grupos alquilo de 18 carbonos sobre silicio en la fase estacionaria en HPLC);
 30 CH₃CN (acetonitrilo);
 Cy (ciclohexilo);
 CAN (nitrato de amonio calcáreo);
 CBZ (benciloxicarbonilo);
 CSI (isocianato de clorosulfonilo);
 35 DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano);
 DAST (Trifluoruro de (dietilamino)azufre);
 DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno);
 DCC (Diciclohexilcarbodiimida);
 DCE (1,2-dicloroetano);
 40 DDQ (2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona);
 DCM (diclorometano);

- DIEA (base de Hünig, diisopropiletilamina, N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina);
 DIPEA (base de Hünig, diisopropiletilamina, N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina);
 DMAP (4-dimetilaminopiridina);
 DME (1,2-dimetoxietano)
 5 DMF (N,N-dimetilformamida);
 DMSO (dimetilsulfóxido);
 DPPA (difenilfosforilazida);
 EDC (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida);
 EDTA (ácido etilendiaminatetraacético);
 10 AcOEt (acetato de etilo);
 EtOH (etanol);
 Et₂O (éter dietílico);
 HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico);
 HATU (Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio);
 15 HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol);
 HOBt (1-hidroxibenzotriazol);
 HOAc (ácido acético);
 HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución);
 HMDS (hexametildisilazida);
 20 Base de Hunig (N,N-Diisopropiletilamina);
 IPA (alcohol isopropílico);
 Indolina (2,3-dihidro-1H-indol);
 KHMDS (hexametildisilazida potásica);
 LAH (hidruro de litio y aluminio);
 25 LDA (diisopropilamida de litio);
 LHMDS (hexametildisilazida de litio)
 MeOH (metanol);
 MTBE (éter de terc-butilo y metilo);
 mCPBA (ácido m-cloroperbezoico);
 30 NaHMDS (hexametildisilazida de sodio)
 NBS (N-bromosuccinimida);
 PE (éter de petróleo);
 Pd₂(dba)₃ (Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0));
 Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II));
 35 PyBOP (Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio);
 PyBrOP (Hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio);
 RPHPLC (cromatografía líquida de alta presión de fase inversa);

RuPhos (2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil);

SFC (cromatografía de fluidos supercríticos);

SGC (cromatografía en gel de sílice);

T3P® (anhídrido del ácido propanofosfónico);

5 TEA (trietilamina);

TEMPO (2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-oxilo, radical libre);

TFA (ácido trifluoroacético); y

THF (tetrahidrofurano)

10 Cada vez que se menciona "éter" significa éter dietílico y "salmuera" significa una disolución acuosa saturada de NaCl.

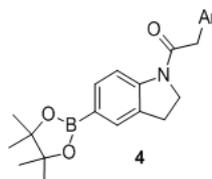
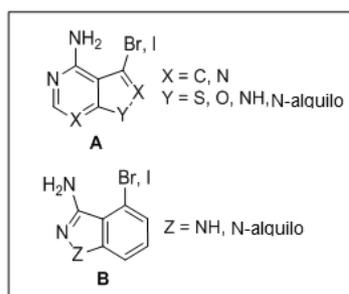
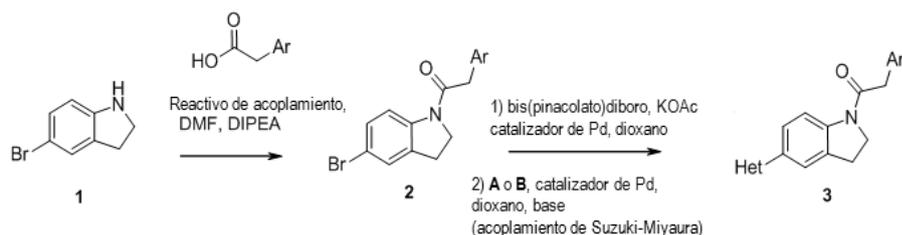
Preparación de Compuestos

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I se preparan usando métodos de síntesis orgánica convencionales. A continuación se representa una ruta sintética adecuada en los siguientes esquemas de reacción generales.

15 El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos descritos en la presente memoria, se puede proteger el sustituyente con un grupo protector adecuado, que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado dentro de la secuencia de reacciones, para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados, y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes mediante el empleo de dichos grupos protectores adecuados, son bien conocidos por los expertos en la técnica, ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos se puede seleccionar específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción empleadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que o bien es útil como un compuesto intermedio o bien es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

25 Como se indica en el esquema 1, la 5-bromoindolina 1 disponible en el comercio se acila con un ácido carboxílico usando un reactivo de acoplamiento (p. ej. EDC, DCC o HATU) para formar el enlace amida en 2. La conversión de 2 en el éster de boronato y el posterior acoplamiento de Suzuki-Miyaura proporcionan el producto 3. El éster de boronato (representado por 4) se puede purificar y aislar si se desea y someterlo al acoplamiento de Suzuki-Miyaura en un procedimiento sintético distinto. Los haluros de bicicloheteroarilo A y B son compuestos conocidos o se preparan fácilmente por métodos establecidos.

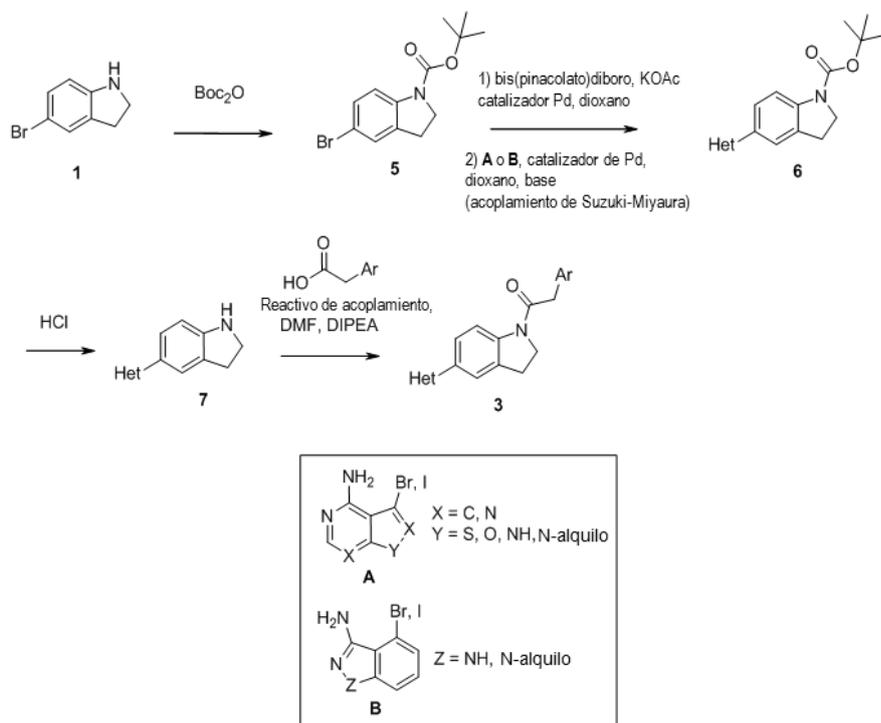
Esquema 1



Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden preparar como se indica en el esquema 2. El nitrógeno

de la 5-bromoindolina **1** se puede proteger con el grupo *tert*-butilcarbamato (Boc). La transformación en la indolina sustituida con heteroarilo **6** se lleva a cabo como en el esquema 1, con o sin aislamiento del éster de boronato intermedio. La desprotección del grupo Boc con HCl proporciona la indolina **7**, la cual puede convertirse en **3** usando un reactivo de acoplamiento (p. ej. EDC, DCC o HATU) para formar el enlace amida.

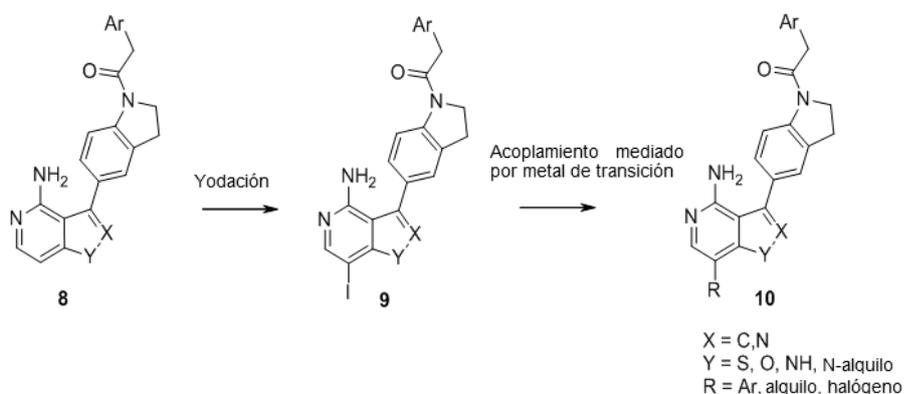
5 **Esquema 2**



Los ejemplos de la invención que contienen un anillo de 2-aminopiridina como parte del grupo heteroarilo bicíclico se pueden sustituir además como se indica en el esquema 3. El anillo de aminopiridina en un compuesto tal como **8** se puede yodar para dar **9**, que después se puede manipular más por métodos convencionales tales como una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición para dar **10** que puede tener una variedad de sustituyentes R tales como grupos arilo o alquilo.

10

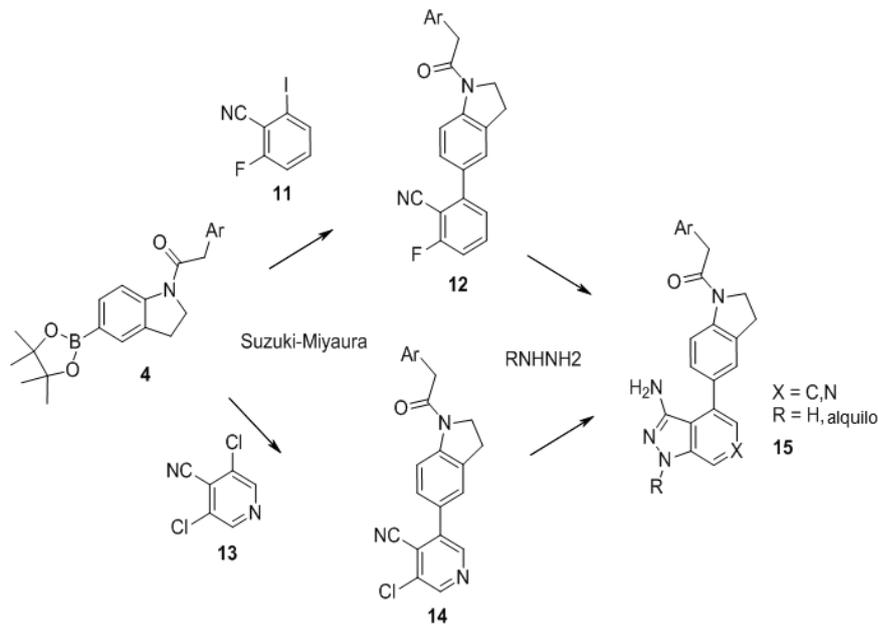
Esquema 3



Los ejemplos de la invención con grupos indazol y 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina como R1, representados por **15** se pueden preparar de acuerdo con el esquema 4. El éster de borato **4** se puede acoplar en condiciones de Suzuki-Miyaura con **11** ó **13**, para proporcionar los compuestos **12** y **14**, respectivamente. El fluoronitrilo **12** o cloronitrilo de la piridina **14** se puede hacer reaccionar con hidrazina o una alquilhidrazina para realizar la ciclación y formación de los grupos bicicloheterario indazol o 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina en **15**.

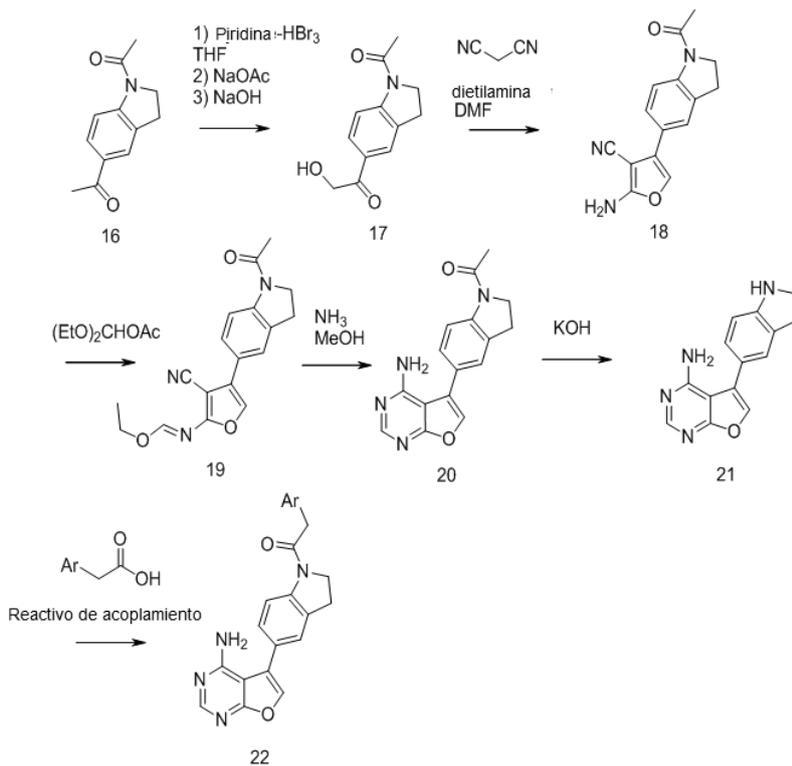
15

Esquema 4



Los compuestos de la invención que contienen un grupo R1 bicicloheteroarilo furo[2,3-d]pirimidin-4-amina se pueden sintetizar como se indica en el esquema 5. Partiendo de la 1,5-diacetil-indolina **16**, la bromación seguida de desplazamiento con acetato de sodio y después hidrólisis básica proporciona la hidroxilcetona **17**, la cual cuando se hace reaccionar con malononitrilo en presencia de dietilamina proporciona el furano **18**. La reacción de **18** con acetato de bis(etiloxi)metilo para preparar **19**, seguido de tratamiento de **19** con amoníaco en metanol proporciona el producto intermedio **20**. La acetamida se puede hidrolizar con base para proporcionar la indolina **21**, que cuando se hace reaccionar en condiciones adecuadas con un derivado arílico o heteroarílico de ácido acético, proporciona los compuestos de la invención con estructura general **22**.

Esquema 5



Métodos de uso

- Los compuestos de acuerdo con la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores de la PERK. Estos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de afecciones en las que la patología subyacente se puede atribuir (pero no limitado a) a la activación de la ruta de la UPR, por ejemplo, el cáncer y más específicamente cánceres de mama, colon y pulmón, páncreas y piel. Por consiguiente, otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento de tales condiciones.
- 5 Adecuadamente, la presente invención se refiere compuestos de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o reducir la gravedad del cáncer de mama, incluyendo el cáncer de mama inflamatorio, carcinoma ductal, y carcinoma lobular.
- 10 Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad del cáncer de colon.
- Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad del cáncer de páncreas, incluyendo insulinomas, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, y glucagonoma.
- 15 Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad del cáncer de piel, incluyendo melanoma y melanoma metastásico.
- Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad del cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes.
- 20 Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o reducir la gravedad de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer cerebral (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cabeza y cuello, riñón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica de linfocitos T, plasmocitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de hodgkins, linfoma de no hodgkins, linfoma linfoblásticos de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulvar, cáncer cervicouterino, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.
- 30
- 35 Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de los síndromes pre-cancerosos en un mamífero, incluyendo un ser humano, en el que el síndrome pre-canceroso se selecciona de: neoplasia intraepitelial cervicouterina, gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicouterinas, lunares de la piel (pre-melanoma), neoplasia intraepitelial prostática (intraductal) (PIN), carcinoma ductal in situ (DCIS), pólipos de colon y hepatitis grave o cirrosis.
- 40 Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en un método para tratar o reducir la gravedad de enfermedades adicionales asociadas con la activación de UPR incluyendo: diabetes de tipo 1, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y arritmias.
- 45 Los compuestos de esta invención inhiben la angiogénesis que está implicada en el tratamiento de enfermedades oculares. Nature Reviews Drug Discovery 4, 711-712 (Septiembre 2005). Adecuadamente, la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir la gravedad de enfermedades oculares/angiogénesis. En realizaciones de métodos de acuerdo con la invención, el trastorno de enfermedades oculares, incluyendo derrames vasculares, puede ser: edema o neovascularización para cualquier enfermedad vascular retiniana oclusiva o inflamatoria, tal como rubeosis del iris, glaucoma neovascular, pterigio, ampollas filtrantes de glaucoma vascularizado, papiloma de la conjuntiva; neovascularización coroidea, tal como degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAE), miopía, uveítis anterior, traumática, o idiopática; edema macular, tal como edema macular postquirúrgico, edema macular secundario a la uveítis incluyendo inflamación retiniana y/o coroidea, edema macular secundario a la diabetes, y edema macular secundario a la enfermedad retinováscular oclusiva (es decir, oclusión de la vena central y rama venosa de la retina); neovascularización retiniana debida a diabetes, tal como oclusión venosa retiniana, uveítis, síndrome de isquemia ocular por enfermedad de las arterias carótidas, oclusión arterial oftálmica o retiniana, retinopatía de células falciformes, otras retinopatías neovasculares oclusivas o isquémicas, retinopatía del prematuro, o enfermedad de Eales; y trastornos genéticos, tales como síndrome de VonHippel-Lindau.
- 50
- 55

En algunas realizaciones, la degeneración macular asociada a la edad neovascular es degeneración macular húmeda asociada a la edad. En otras realizaciones, la degeneración macular asociada a la edad neovascular es la degeneración macular seca asociada a la edad y el paciente se caracteriza por tener un mayor riesgo de desarrollar degeneración macular húmeda asociada a la edad.

- 5 Los métodos de tratamiento comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en terapia médica, y en particular en terapia de cáncer. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se dirige al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno caracterizado por la activación de la UPR, tal como el cáncer.

Por el término "tratamiento" y derivados del mismo, como se usa en la presente memoria, se entiende terapia profiláctica y terapéutica. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto está en alto riesgo de desarrollar cáncer, o cuando un sujeto se ha expuesto a un carcinógeno.

- 15 Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" y derivados de la misma significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca, por ejemplo, un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" y derivados de la misma significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Como se usa en la presente memoria, "paciente" o "sujeto" se refiere a un ser humano u otro animal. Adecuadamente, el paciente o sujeto es un ser humano.

- 25 Los compuestos de Fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo la administración sistémica. La administración sistémica incluye la administración oral y la administración parenteral. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la entérica, transdérmica o por inhalación, y típicamente se realiza por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección intravenosa, intramuscular, e inyección o infusión intraperitoneal y subcutánea.

Los compuestos de fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar una vez o según un régimen de dosificación en el que se administra una serie de dosis a intervalos variables de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Se pueden administrar las dosis hasta obtener el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden ser determinadas por el experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración en la que se administran tales regímenes, para un compuesto de la invención dependen de la afección que se trate, la gravedad de la afección que se trata, la edad y estado físico del paciente que se trate, la historia médica del paciente que se trate, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares que están dentro del conocimiento y la experiencia del experto. Además, los expertos en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes en función de la respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o con el transcurso del tiempo cuando el paciente individual necesite un cambio.

45 Además, los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar como profármacos. Tal como se usa en la presente memoria, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, al administrarse a un paciente, eventualmente libera el compuesto de la invención in vivo. La administración de un compuesto de Fórmula (I) como un profármaco puede permitir al experto en la materia realizar una o más de las siguientes acciones: (a) modificar el comienzo de la acción del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Cuando hay presente un grupo -COOH o -OH, se pueden usar ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo de metilo, etilo, y similares para -COOH, y acetato, maleato y similares para -OH, y los ésteres conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis.

- 55 Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden coadministrar con al menos otro agente activo que se sabe que es útil en el tratamiento del cáncer.

Por el término "co-administración" como se usa en la presente memoria, se entiende la administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de la PERK, como se describe en

la presente memoria, y un agente o agentes activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el tratamiento de quimioterapia y radiación. La expresión "agente o agentes activos adicionales", como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para un cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran de manera próxima en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por inyección y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Típicamente, en el tratamiento de cáncer de la presente invención puede coadministrarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando. Pueden encontrarse ejemplos de tales agentes en *Cancer Principles and Practice of Oncology* por V.T. Devita y S. Hellman (editors), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica podría determinar las combinaciones de agentes que serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes anti-microtubulares tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no asociada a receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; inhibidores de señalización del ciclo celular; inhibidores de proteasoma; e inhibidores del metabolismo del cáncer.

Los ejemplos de un principio o principios activos adicionales (agente anti-neoplásico) para usar en combinación o co-administración con los compuestos inhibidores de la PERK de la presente invención son los agentes quimioterapéuticos.

Los agentes anti-microtubulares o antimetabólicos son agentes con especificidad de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtubulares incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer con especificidad de fase que actúan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, por medio de su unión a esta proteína. Entonces, parece ser que se inhibe el desensamblaje de la proteína, deteniéndose la mitosis y produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

Paclitaxel, 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpénico natural aislado del tejo del Pacífico es un producto diterpénico natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible comercialmente como TAXOL en solución inyectable y está disponible comercialmente como TAXOL® en solución inyectable. Es un miembro de la familia de terpenos que recibe el nombre de taxanos. Se aisló por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325, 1971), que caracterizó su estructura por métodos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad de paclitaxel para unirse a tubulina, inhibiendo de ese modo el crecimiento de células cancerosas. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, artículo "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) páginas 219-235.

Paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et al., *Nature*, 368:750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel reprime la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et al. *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) de manera relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración límite (50 nM) (Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).

Docetaxel, (2R,3S)- N-carboxi-3-fenilisoserina, N-*terc*-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible en el mercado como una solución inyectable denominada TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento de cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraído a partir de las acículas del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

- Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular por medio de su unión específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no puede polimerizar para formar microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.
- La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible en el mercado con el nombre VELBAN®, como una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, principalmente está indicada en el tratamiento de cáncer de testículos y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.
- La vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado con el nombre ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son alopecia y efectos neurológicos y, en una menor medida, se producen efectos mielosupresores y mucositis gastrointestinal.
- La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada, como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres no microcíticos de pulmón, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.
- Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no específicos de fase que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan hidratación y forman entrecruzamientos intra- e intercatenarios con el DNA causando efectos biológicos adversos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.
- El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible en el mercado con el nombre PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer metastásico testicular y de ovario y en cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de la dosis principales del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.
- El carboplatino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'] de platino, está disponible en el mercado con el nombre PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La toxicidad limitante de la dosis del carboplatino es la depresión de la médula ósea.
- Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase y son electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el DNA a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Esta alquilación altera la función del ácido nucleico produciendo muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; alquilsulfonatos tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.
- La ciclofosfamida, el 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible en el mercado como una solución inyectable o como comprimidos con el nombre CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.
- El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos con el nombre ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no reseccionable del ovario. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.
- El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.
- El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mieloide crónica. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfán.
- La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material

lío filizado con el nombre BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

5 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material con el nombre DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina.

10 Los antineoplásicos antibióticos son agentes sin especificidad de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, esta acción produce complejos de ADN estables o roturas de cadena, que alteran la función habitual de los ácidos nucleicos ocasionando muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

15 La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en una formulación inyectable con el nombre COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

20 La daunorubicina, hidrocloreto de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable liposomal con el nombre DAUNOXOME® o como un inyectable con el nombre CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorubicina.

25 La doxorubicina, hidrocloreto de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoliloil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable con el nombre RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

30 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

35 Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

40 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas en las cadenas de ADN. Las roturas de las cadenas se acumulan y posteriormente se produce muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

45 El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas con el nombre VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer testicular y de cánceres no microcíticos de pulmón. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.

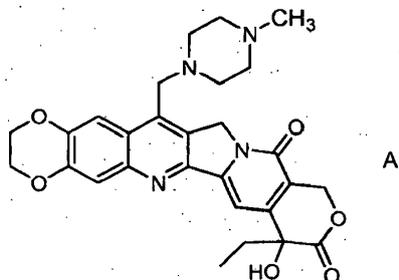
50 El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable con el nombre VUMON® y comúnmente se conoce como VM-26. El tenipósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

55 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos con especificidad de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular por medio de la inhibición de la síntesis de ADN o por medio de la inhibición de la síntesis de bases de purina o pirimidina, limitando de esta manera la síntesis de ADN. Por consiguiente, no continúa la fase S y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecarptopurina, tioguanina y gemcitabina.

- 5 El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)-pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado típicamente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.
- 10 La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado con el nombre CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo el alargamiento de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.
- 15 La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purine-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina.
- 20 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purine-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La tioguanina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, aparecen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.
- 25 La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio del bloqueo de la progresión de las células a lo largo del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado e individualmente en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.
- 30 El metotrexato, ácido N-4[[[(2,4-diamino-6-pteridil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.
- 35 Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o están en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecan y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas más adelante.
- 40 El irinotecán HCl, hidrocloreuro de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®.
- 45 El irinotecán es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I – ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables en la doble cadena producidas por la interacción de la topoisomerasa I : ADN : irinotecán o el complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento de cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecán HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.
- 50 El topotecan HCl, monohidrocloruro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecan es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I – ADN e impide el religamiento de roturas de cadenas sencillas producidas por la Topoisomerasa I en respuesta a
- 55

una tensión de torsión de la molécula de ADN. El topotecan está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer microcítico de pulmón. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecan HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.

5 También es de interés el derivado de camptotecina de la fórmula A mostrada a continuación, incluyendo la mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



10 conocidos por el nombre químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Tales compuestos así como otros compuestos relacionados se describen, incluyendo métodos de fabricación, en Patentes de EE.UU. Nos 6.063.923.; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 y en la solicitud de patente de EE.UU. pendiente nº 08 / 977.217 presentada el 24 de noviembre 1997.

15 Ciertas hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres, en los que existe una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o ausencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos de hormonas útiles en el tratamiento de cánceres incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfomas malignos y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y el carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasteride y dutasteride, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMS) tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,681,835, 5,877,219, y 6,207,716, útiles en el tratamiento de carcinomas de mama dependientes de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o de hormona estimuladora del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y leuprolida.

20 Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en la presente memoria, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina quinasas asociadas a receptores, de tirosina quinasas no asociadas a receptores, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidilinositol-3 quinasas, señalización de mioinositol y oncogenes Ras.

25 Varias proteína tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Estas proteína tirosina quinasas pueden clasificarse en sentido amplio como quinasas asociadas a receptores y no asociadas a receptores.

30 Las tirosina quinasas asociadas a receptores son proteínas transmembranarias que tienen un dominio de unión al ligando extracelular, un dominio transmembranario y un dominio tirosina quinasa. Las tirosina quinasas asociadas a receptores están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se denominan receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que una activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, una actividad aberrante de un receptor de factor de crecimiento quinasa, por ejemplo, por sobre-expresión o mutación, tiene como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de estas quinasas se ha asociado con el crecimiento maligno de tejidos. Por consiguiente, los inhibidores de estas quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento de cánceres. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGFr), tirosina quinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y dominios de homología al factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento semejante a insulina-I (IGFI), factor estimador de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Varios inhibidores de

receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Receptores del factor de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Shawver et al *DDT Vol 2*, No. 2 Febrero 1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, London.

Adecuadamente, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor del VEGFR, adecuadamente la 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente su sal de monohidrocloreto, que se describe y reivindica en la solicitud de número de solicitud internacional PCT/US01/49367, que tiene una fecha de presentación internacional de 19 de diciembre, 2001, número de publicación internacional WO02/059110 y una fecha de publicación internacional de 1 de agosto, 2002, cuya descripción entera se incorpora en la presente memoria por referencia, y que es el compuesto del ejemplo 69. La 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida se puede preparar como se describe en la solicitud internacional nº PCT/US01/49367.

Adecuadamente, la 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida está en forma de una sal de monohidrocloreto. Esta forma de sal la puede preparar el experto en la técnica a partir de la descripción en la solicitud internacional nº PCT/US01/49367, que tiene una fecha de presentación internacional de 19 de diciembre de 2001.

La 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida se vende en el comercio como la sal de monohidrocloreto y se conoce con el nombre genérico de pazopanib y el nombre comercial Votrient®.

El pazopanib está implicado en el tratamiento del cáncer y de enfermedades oculares/angiogénesis. Adecuadamente, la presente invención se refiere al tratamiento del cáncer y enfermedades oculares/angiogénesis, adecuadamente la degeneración macular asociada a la edad, cuyo procedimiento comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) solo o en combinación con pazopanib.

Las tirosina quinasas que no son quinasas asociadas a receptores de factores de crecimiento se denominan tirosina quinasas no asociadas a receptores. Las tirosina quinasas no asociadas a receptores para uso en la presente invención, que son dianas o dianas potenciales de fármacos anticancerosos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa Brutons y Bcr-Abl. Se describen estas quinasas no asociadas a receptores y agentes que inhiben la función de tirosinas quinasas no asociadas receptores en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 – 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.

Los bloqueantes del dominio SH2/SH3 son agentes que impiden la unión del dominio SH2 o SH3 en una diversidad de enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo la subunidad p85 de PI3-K, quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Se describen dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos contra el cáncer en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Inhibidores de serina/treonina quinasas incluyendo bloqueantes de la cascada de la quinasa MAP que incluyen bloqueantes de quinasas Raf (rafk), quinasa regulada por mitógenos o por señales extracelulares (MEK) y quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de la proteína quinasa C incluyendo bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). Familia de quinasas Ikb (IKKa, IKKb), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia de quinasas akt, quinasas de los receptores de PDK1 y TGF beta. Estas serina/treonina quinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; U.S. Patent No. 6,268,391; Pearce, L.R et al. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2010) 11, 9-22. and Martinez-lacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Adecuadamente, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de MEK. Adecuadamente, la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, que se describe y reivindica en la solicitud internacional PCT/JP2005/011082, que tiene una fecha de presentación internacional de 10 de junio, 2005; número de publicación internacional WO 2005/121142 y una fecha de publicación internacional de 22 de diciembre, 2005, cuya descripción entera se incorpora en la presente memoria por referencia. La N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, se puede preparar como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos nº US 2006/0014768, publicada el 19 de enero, 2006, cuya descripción entera se incorpora en la presente memoria por referencia.

Adecuadamente, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un

inhibidor de B-Raf. Adecuadamente, la *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se describe y reivindica en la solicitud internacional nº PCT/US2009/042682, que tiene una fecha de presentación internacional de 4 de mayo, 2009, cuya descripción entera se incorpora en la presente memoria por referencia. La *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida se puede preparar como se describe en la solicitud internacional nº PCT/US2009/042682.

Adecuadamente, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de Akt. Adecuadamente, la *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se describe y reivindica en la solicitud internacional nº PCT/US2008/053269, que tiene una fecha de presentación internacional de 7 de febrero, 2008; número de publicación internacional WO 2008/098104 y una fecha de publicación internacional de 14 de agosto, 2008, cuya descripción entera se incorpora en la presente memoria por referencia. La *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida es el compuesto del ejemplo 224 y se puede preparar como se describe en la solicitud internacional nº PCT/US2008/053269.

Adecuadamente, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de Akt. Adecuadamente, la *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se describe y reivindica en la solicitud internacional nº PCT/US2008/053269, que tiene una fecha de presentación internacional de 7 de febrero, 2008; La Publicación Internacional Número WO 2008/098104 y una fecha de publicación internacional de 14 de agosto de 2008, la totalidad de cuya descripción se incorpora aquí por referencia. *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-6-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida es el compuesto del Ejemplo 96 y se puede preparar como se describe en la Solicitud Internacional Nº PCT / US2008 / 053269. Adecuadamente, la *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida está en forma de una sal de hidrocloreto. La forma de sal la puede preparar el experto en la técnica a partir de la descripción en la solicitud internacional nº PCT/US01/022323, que tiene una fecha de presentación internacional de 28 de enero, 2010.

También pueden ser útiles en la presente invención inhibidores de los miembros de la familia de la fosfatidil inositol-3 quinasa, incluyendo los bloqueantes de la PI3-quinasa, ATM, DNA-PK y Ku. Estas quinasas se describen en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, *Cancer res.*, (2000) 60(6), 1541-1545,

También son de interés en la presente invención inhibidores de la señalización de mioinositol tales como bloqueantes de la fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Estos inhibidores de señales se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, London.

Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son inhibidores del oncogen Ras. Estos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesil transferasa, geranil-geranil transferasa, y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que estos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen el mutante ras de tipo silvestre, actuando de esta manera como agentes contra la proliferación. La inhibición del oncogén Ras se describe en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 – 102; y *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

Como se ha mencionado anteriormente, también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales anticuerpos antagonistas de la unión de ligandos de quinasas asociadas a receptores. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión al ligando extracelular de tirosina quinasas asociadas a receptores. Por ejemplo, el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® erbB2 (véase Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

En la presente invención también pueden ser útiles inhibidores de la angiogénesis que son quinasas no asociadas a receptores. Anteriormente se han descrito los inhibidores de la angiogénesis relacionados VEGFR y TIE2 en relación con inhibidores de la transducción de señales (los dos receptores son tirosina quinasas asociadas a receptores). La angiogénesis en general está asociada con la señalización erbB2/EGFR, ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por consiguiente, pueden usarse inhibidores de tirosina quinasas no asociadas con receptores en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos descritos anticuerpos anti-VEGF que no reconocen a VEGFR (la tirosina quinasa asociada al receptor), pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña (α_v , β_3) que inhibirán la angiogénesis; endostatina y

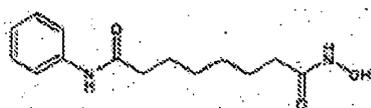
angiostatina (no-RTK). (Véase Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber A.B., Winkler M.E., y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

También pueden ser útiles en combinación con los compuestos de fórmula (I) agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos. Existen varias estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmunitaria. Estas estrategias generalmente están en el campo de las vacunaciones tumorales. La eficacia de las estrategias inmunológicas puede mejorarse en gran medida por medio de la inhibición combinada de rutas de señalización usando un inhibidor de pequeña molécula. Se encuentra una discusión del procedimiento inmunológico/vacuna tumoral contra erbB2/EGFR en Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

En la combinación de la presente invención también pueden usarse agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2). Ciertos miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación positiva de bcl-2 se ha asociado con quimiorresistencia. Ciertos estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a miembros anti-apoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, ciertas estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado tener un efecto clínico beneficioso y ahora están en ensayos de Fase II/III, particularmente el oligonucleótido antisentido G3139 bcl-2 de Genta. Se describen estas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 en Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

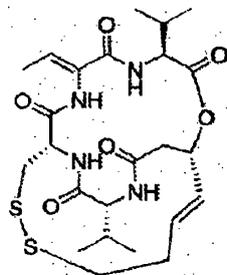
Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína quinasas denominadas quinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión a través del ciclo de células eucariotas. La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, se describen ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores para los mismos, por ejemplo, en Rosania et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230. Además, p21WAF1/CIP1 se ha descrito como un inhibidor potente y universal de las quinasas dependientes de ciclina (Cdks) (Ball et al., *Progress in Cell Cycle Res.*, 3: 125 (1997)). Los compuestos que se sabe que inducen la expresión de p21WAF1/CIP1 se han implicado en la supresión de la proliferación celular y como que tienen actividad supresora de tumores (Richon et al., *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A.* 97(18): 10014-10019 (2000)), y se incluyen como inhibidores de la señalización del ciclo celular. Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) están implicados en la activación de la transcripción de p21WAF1/CIP1 (Vigushin et al., *Anticancer Drugs*, 13(1): 1-13 (Jan 2002)), y son inhibidores de la señalización del ciclo celular adecuados para usar en combinación en la presente memoria. Los ejemplos de dichos inhibidores HDAC incluyen:

1. Vorinostat, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Marks et al., *Nature Biotechnology* 25, 84 to 90 (2007); Stenger, *Community Oncology* 4, 384-386 (2007). El vorinostat tiene el siguiente nombre y estructura química:



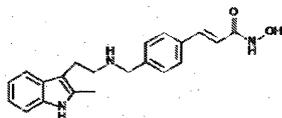
N-hidroxi-N-fenil-octanodiamida

2. Romidepsin, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Vinodhkumar et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62 (2008) 85-93. La romidepsina tiene el siguiente nombre y estructura química:



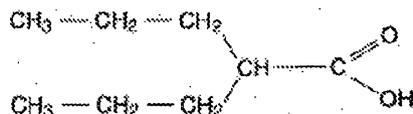
(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-etiliden-4,21-di(propan-2-il)-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetrazabicyclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentona

3. Panobinostat, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. *Drugs of the Future* 32(4): 315-322 (2007). Panobinostat, tiene la siguiente estructura y nombre químico:



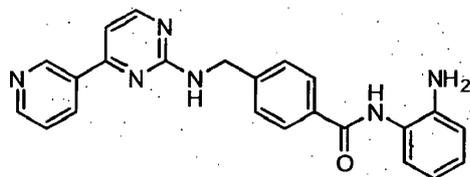
(2E)-N-hidroxi-3-[4-([2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino)metil]fenil]acrilamida

5 4. El ácido valproico, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Gottlicher, et al., *EMBO J.* 20(24): 6969-6978 (2001). El ácido valproico, tiene el siguiente nombre y estructura química:



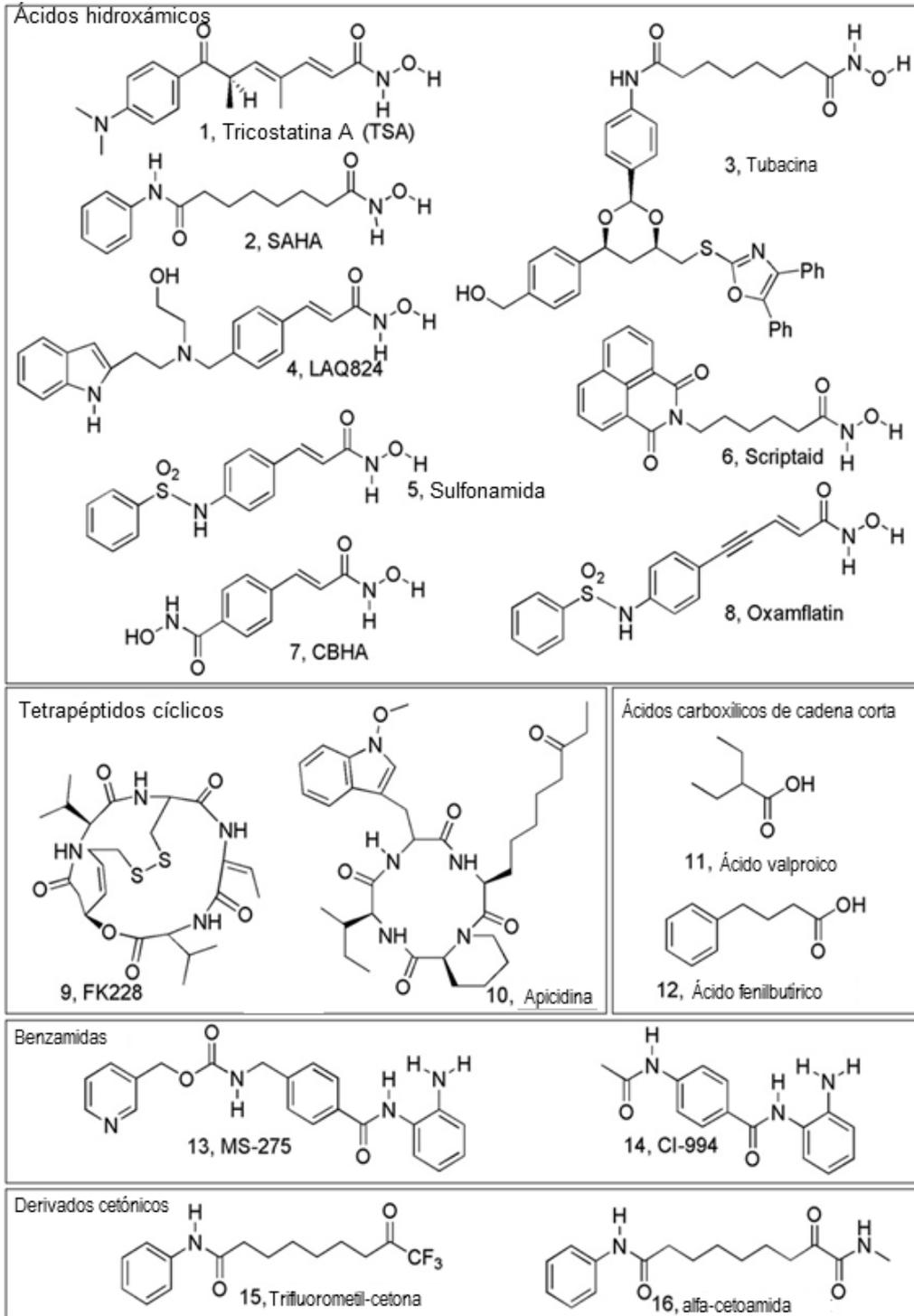
Ácido 2-propilpentanoico

10 5. Mocetinostat (MGCD0103), incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Balasubramanian et al., *Cancer Letters* 280: 211-221 (2009). El mocetinostat tiene el siguiente nombre y estructura química:



N-(2-Aminofenil)-4-[[4-piridin-3-ilpirimidin-2-il]amino]metil]benzamida

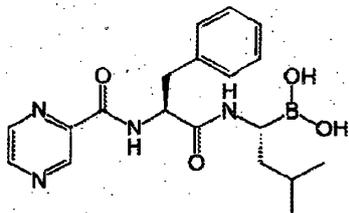
Se incluyen ejemplos adicionales de inhibidores de HDAC en *Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry* 45, (2010) 2095-2116, en particular los compuestos de la tabla 3 del mismo indicados a continuación.



Los inhibidores de proteasomas son fármacos que bloquean la acción de los proteasomas, complejos celulares que rompen proteínas, como la proteína p53. Varios inhibidores de proteasomas están comercializados o se están estudiando en el tratamiento del cáncer. Los inhibidores de proteasomas adecuados para usar en combinación en la presente memoria incluyen:

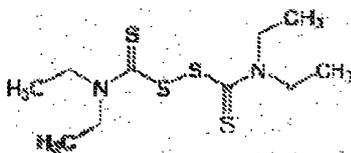
5

1. Bortezomib (Velcade®), incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Adams J, Kauffman M (2004), Cancer Invest 22 (2): 304–11. El bortezomib tiene el siguiente nombre y estructura química:



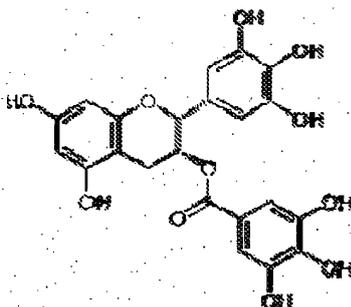
Ácido [(1*R*)-3-metil-1-((2*S*)-8-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]propanoilo)amino]butil]borónico

5 2. Disulfiram, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Bouma et al. (1998). J. Antimicrob. Chemother. 42 (6): 817–20. El disulfiram tiene el siguiente nombre y estructura química:



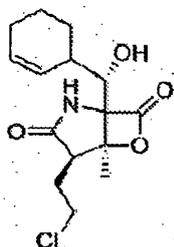
1,1',1'',1'''-[disulfanodiilbis(carbonotioilnitrilo)]tetraetano

10 3. Galato de epigalocatequina (EGCG), incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Williamson et al., (December 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology 118 (6): 1369–74. El galato de epigalocatequina tiene el siguiente nombre y estructura química:



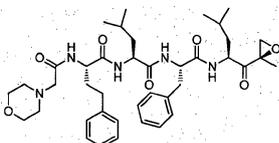
3,4,5-trihidroxibenzoato de [(2*R*,3*R*)-5,7-dihidroxi-2-(3,4,5-trihidroxifenil)croman-3-ilo]

15 4. Salinosporamida A, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Feling et al., (2003), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 42 (3): 355–7. La salinosporamida A tiene el siguiente nombre y estructura química.



(4*R*,5*S*)-4-(2-cloroetil)-1-((1*S*)-ciclohex-2-enil(hidroxi)metil)-5-metil-6-oxa-2-azabiciclo[3.2.0]heptano-3,7-diona

5. Carfilzomib, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Kuhn DJ, et al, Blood, 2007, 110:3281-3290. El carfilzomib tiene el siguiente nombre y estructura química.

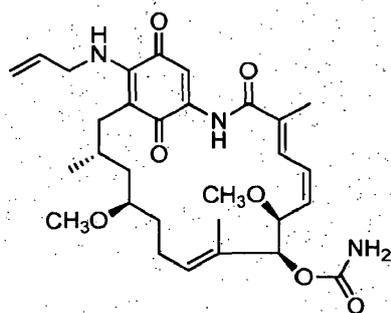


20

(S)-4-metil-N-((S)-1-(((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamido)pentanamida

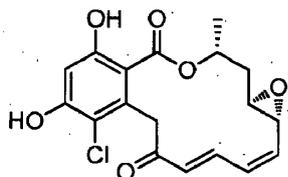
5 Las proteínas de choque térmico de 70 kilodalton (Hsp70s) y las proteínas de choque térmico de 90 (Hsp90s) son familias de proteínas de choque térmico expresadas ubicuamente. Las Hsp70s y Hsp90s son expresadas en exceso en determinados tipos de cáncer. Se han estudiado varios inhibidores de Hsp70s y Hsp90s en el tratamiento del cáncer. Los inhibidores de Hsp70s y Hsp90s adecuados para usar en combinación en la presente memoria incluyen:

1. 17-AAG(Geldanamycin), incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Jia W et al. Blood. 1 de sep. 2003;102(5):1824-32. 17-AAG (Geldanamicina) tiene el siguiente nombre y estructura química.



10 17-(Alilamino)-17-desmetoxigeldanamicina

2. Radicolol, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables. (Lee et al., Mol Cell Endocrinol. 2002, 188,47-54) Radicolol tiene la siguiente estructura y nombre químico.



15 (1aR,2Z,4E,14R,15aR)-8-cloro-9,11-dihidroxi-14-metil-15,15a-dihidro-1aH-benzo[c]oxireno[2,3-k][1]oxacictetradecina-6,12(7H,14H)-diona

20 Inhibidores del metabolismo del cáncer - Muchas células tumorales presentan un metabolismo notablemente diferente del de los tejidos normales. Por ejemplo, la velocidad de la glucólisis, el proceso metabólico que convierte la glucosa en piruvato, aumenta y el piruvato generado es reducido a lactato, en lugar de ser oxidado más en la ruta mitocondrial del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA). Este efecto a menudo se ve incluso en condiciones aerobias y se conoce como el efecto Warburg.

25 La lactato deshidrogenasa A (LDH-A), una isoforma de la lactato deshidrogenasa expresada en células musculares, tiene una función fundamental en el metabolismo de células tumorales, realizando la reducción del piruvato en lactato, el cual después se puede exportar fuera de la célula. Se ha mostrado que se favorece la expresión de la enzima en muchos tipos de tumores. La alteración del metabolismo de la glucosa descrito en el efecto Warburg es crítico para el crecimiento y la proliferación de las células de cáncer y se ha mostrado que la inactivación de la LDH-A usando ARN-i conduce a una reducción en la proliferación celular y crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto. D. A. Tennant et al., *Nature Reviews*, 2010, 267. P. Leder, et al., *Cancer Cell*, 2006, 9, 425. Se han encontrado niveles altos de la ácido graso sintasa (FAS) en lesiones precursoras de cáncer. La inhibición farmacológica de FAS afecta a la expresión de oncogenes clave implicados tanto en el desarrollo como en el mantenimiento del cáncer. Allí et al. *Oncogene* (2005) 24, 39–46. doi:10.1038

30 Los inhibidores del metabolismo del cáncer, incluyendo los inhibidores de la LDH-A e inhibidores de la biosíntesis de ácidos grasos (o inhibidores de FAS), son adecuados para usar en combinación con los compuestos de esta invención.

35 En una realización, el método de tratamiento de cáncer incluye la coadministración de un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado del grupo que consiste en agentes anti-microtúbulos, complejos de coordinación con platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de la topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de rutas de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis que son tirosina quinasas no asociadas a receptores, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos, inhibidores de la señalización del ciclo celular; inhibidores de proteasoma; e inhibidores del metabolismo del cáncer.

Composiciones

Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del alcance de esta invención son útiles como inhibidores de PERK en mamíferos, en particular seres humanos, que lo necesiten.

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en un método para tratar el cáncer, la artritis y otras condiciones que requieren la inhibición de PERK, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) también proporcionan un método para tratar los estados patológicos indicados anteriormente debido a su capacidad demostrada de actuar como inhibidores de PERK. El fármaco puede administrarse a un paciente que lo necesite por cualquier vía de administración convencional, incluyendo, pero sin limitarse a la vía intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intradérmica y parenteral.

10 Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en formas de dosificación convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato cálcico dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos comprenden jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. De igual forma, el excipiente o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía ampliamente pero, preferiblemente, será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como en forma de una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

15 Las composiciones farmacéuticas se obtienen siguiendo técnicas convencionales de un químico farmacéutico que implican mezcla, granulación y compresión, cuando sea necesario, para las formas de comprimidos, o mezcla, relleno y disolución de los ingredientes, cuando sea apropiado, para dar los productos orales o parenterales deseados.

25 La dosis de los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención en una unidad de dosificación farmacéutica como se ha descrito anteriormente será una cantidad eficaz, preferiblemente seleccionada del intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de compuesto activo, preferiblemente de 0,001 a 50 mg/kg. Cuando se trata un paciente humano que necesita un inhibidor de PERK, la dosis seleccionada se administra preferiblemente 1-6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen la vía tópica, rectal, transdérmica, por inyección y continuamente por infusión. Las unidades de dosificación oral para la administración humana preferiblemente contienen de 0,05 a 3500 mg de compuesto activo. Se prefiere la administración oral, que usa dosificaciones inferiores. Sin embargo, también puede usarse la administración parenteral, a dosis superiores, cuando sea seguro y conveniente para el paciente.

30 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden ser determinadas con facilidad por los expertos en la técnica, y variarán con el inhibidor de PERK concreto que se esté usando, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance del estado de enfermedad. Otros factores que dependen del paciente particular que se está tratando requerirán ajustar las dosificaciones, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento de la administración.

35 El método de inducción de la actividad inhibidora de PERK en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal actividad una cantidad eficaz para inhibir PERK de un compuesto farmacéuticamente activo de fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar como un inhibidor de PERK.

40 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en terapia.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer.

45 La invención también proporciona una composición farmacéutica para usar como un inhibidor de PERK que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La invención también proporciona una composición farmacéutica para usar en el tratamiento del cáncer, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

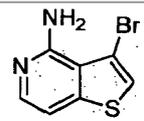
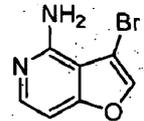
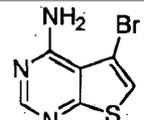
55 Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden co-administrarse con otros principios activos, tales como otros compuestos conocidos para tratar el cáncer, o compuestos conocidos por tener

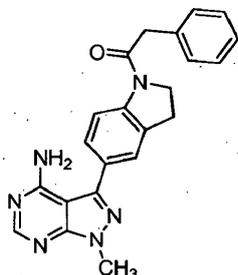
utilidad cuando se usan en combinación con un inhibidor de PERK.

Sin mayor preparación, se cree que un experto en la materia, utilizando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención en su grado más completo. Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben considerarse simplemente ilustrativos y de ninguna manera limitantes del alcance de la presente invención.

5 EJEMPLOS

Los haluros de bicicloheteroarilo usados en la invención como productos químicos intermedios se listan a continuación en la tabla. Cuando están disponibles, se dan las correspondientes referencias de la preparación sintética. Para los productos intermedios sin una referencia bibliográfica citada, se incluyen en los siguientes ejemplos detalles de la preparación sintética.

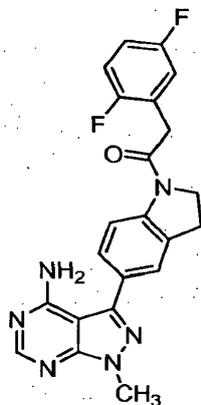
Intermedio	Nombre	Referencia
	3-bromo-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	Leonova y Yashunskii, Chemistry of Heterocyclic Compounds Volumen 18, número 7, julio, 1982, 753-755
	3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	Leonova y Yashunskii, Chemistry of Heterocyclic Compounds Volumen 18, número 7, julio, 1982, 753-755
	5-bromo-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	Disponible en el comercio. Véase también Gerster, J.F et. al, J. Het. Chem. 1969, 6, 207-213.
	5-bromo-7-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	Detalles a continuación (en el ejemplo 4)
	3-bromotieno[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	Miyazaki, Y et. al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17, 250-254
	3-bromofuro[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	Miyazaki, Y et. al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17, 250-254
	5-bromotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	Detalles a continuación (en el ejemplo 31)

Ejemplo 1**1-metil-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina****5-bromo-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol**

- 5 A una mezcla de ácido fenilacético (0,687 g, 5,05 mmol) y HATU (2,112 g, 5,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadió base de Hunig (0,882 ml, 5,05 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol (1 g, 5,05 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en agua, y el precipitado resultante se filtró y se secó al aire para proporcionar el 5-bromo-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol (1,24 g) en forma de un sólido marrón.

10 1-metil-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

- Al 5-bromo-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol (122 mg, 0,386 mmol), bis(pinacolato)diboro (125 mg, 0,491 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (28,6 mg, 0,035 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y acetato amónico (81 mg, 1,052 mmol) en un vial de microondas de 5 ml. Después, se burbujeó N₂ gaseoso en la mezcla durante 5 minutos, después se tapó y se calentó en un baño de aceite a 80°C. Después de 1 h, la reacción se enfrió y después se añadieron 3-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (80 mg, 0,351 mmol), K₂CO₃ 2 M (1 ml) y 10 mg adicionales de catalizador PdCl₂(dppf). Después, el vial se tapó y se calentó en un reactor de microondas durante 15 minutos a 110°C. La reacción después se concentró, después se disolvió en 2 ml de DMSO y el sólido se separó por filtración usando un filtro de jeringa y el filtrado se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson System usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 20%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 40%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm).
- 15 Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se transfirió a un vial de 40 ml y se liofilizó para aislar la sal de trifluoroacetato de la 1-metil-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (42 mg, 0,084 mmol, 24,02% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES) m/z = 385 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 1,52, 8,34 Hz, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 5H), 4,24 (t, J = 8,59 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,24 (t, J = 8,34 Hz, 2H) los protones del NH₂ no se observaron en los espectros.
- 20
- 25

Ejemplo 2**3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina****30 5-bromo-1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol**

- A una mezcla de ácido (2,5-difluorofenil)acético (0,869 g, 5,05 mmol) y HATU (2,112 g, 5,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadió base de Hunig (0,882 ml, 5,05 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol (1 g, 5,05 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua, y la mezcla acuosa

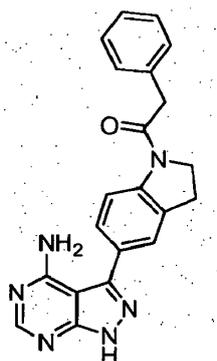
resultante se filtró para proporcionar el 5-bromo-1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (1,6 g) en forma de un sólido marrón.

3-[1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

5 A una mezcla de 5-bromo-1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (160 mg, 0,454 mmol), bis(pinacolato)diboro (127 mg, 0,500 mmol) y acetato potásico (134 mg, 1,363 mmol) se añadió 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (18,55 mg, 0,023 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100°C en un recipiente herméticamente cerrado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 3-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (104 mg, 0,454 mmol) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml), y se burbujeó N₂ gaseoso a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió el aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (18,55 mg, 0,023 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C (LCMS:N13207-34suzu). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (~150 ml). La mezcla resultante se filtró y el sólido resultante se trituró con Et₂O. Al sólido en el filtro se añadió una mezcla 90:10 de CHCl₃:CH₃OH (~7 ml), y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se inyectó en columnas de 90 g de SiO₂. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (gradiente: de CHCl₃ 100% a CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH 90:10:1) proporcionó el compuesto del título 3-[1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (160 mg) en forma de un sólido marrón, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,29 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,30 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,14 - 7,31 (m, 3 H), 7,44 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H)

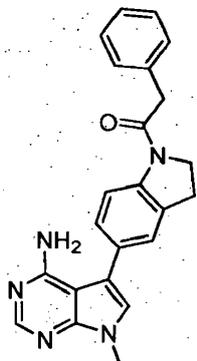
Ejemplo 3

20 **3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**



3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

25 A una mezcla de 5-bromo-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol (148 mg, 0,467 mmol), bis(pinacolato)diboro (125 mg, 0,491 mmol) y acetato potásico (138 mg, 1,402 mmol) se añadió 1,4-dioxano (6 ml), y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,08 mg, 0,023 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100°C en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,467 mmol) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml), y se burbujeó N₂ gaseoso a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió el aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,08 mg, 0,023 mmol), el recipiente se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 100°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (~150 ml). La mezcla resultante se filtró y el sólido resultante se trituró con EtOAc. Al sólido oscuro en el filtro se añadió una mezcla 80:20 de CHCl₃:CH₃OH (~7 ml) y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se inyectó en columnas de 90 g de SiO₂. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (gradiente: de CHCl₃ al 100% a CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH 90:10:1) proporcionó el compuesto del título. La trituración con Et₂O proporcionó el compuesto del título 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (35 mg) en forma de un sólido gris. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,24 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,22 - 7,40 (m, 6 H), 7,44 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 2 H), 13,51 (s, 1 H)

Ejemplo 4**7-metil-5-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina****4-cloro-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina**

- 5 A la 4-cloro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina (15,2 g, 99 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (100 ml) a 0°C se añadió NaH al 60% (5,15 g, 129 mmol) en porciones. Después de cesar el burbujeo de H₂, se añadió yodometano (6,81 g, 109 mmol) gota a gota, y después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (~ 800 ml; *Precaución*: desprendimiento de H₂ debido a la extinción del exceso de NaH). El sólido resultante se filtró y se lavó con agua seguido de hexanos para proporcionar la 4-cloro-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (12,2 g) en forma de un sólido blanquecino.

5-bromo-4-cloro-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

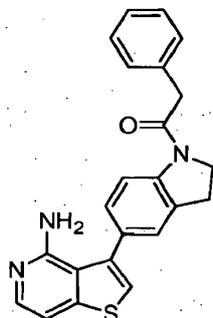
- 15 A la 4-cloro-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (12,15 g, 72,5 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml) se añadió NBS (13,55 g, 76 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el sólido se lavó con agua y se secó para proporcionar la 5-bromo-4-cloro-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (17 g) en forma de un sólido blanquecino.

5-bromo-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

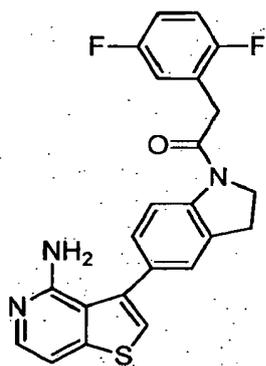
- 20 Una suspensión de 5-bromo-4-cloro-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (17 g, 69,0 mmol) en hidróxido amónico (150 ml, 3852 mmol) se agitó durante 2 días a 100°C en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido se lavó con Et₂O para proporcionar el producto 5-bromo-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (12,5 g) en forma de un sólido blanco.

7-metil-5-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 25 A una mezcla de 5-bromo-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol (139 mg, 0,440 mmol), bis(pinacolato)diboro (117 mg, 0,462 mmol) y acetato potásico (130 mg, 1,321 mmol) se añadió 1,4-dioxano (6 ml), y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,08 mg, 0,023 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100°C en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 5-bromo-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,440 mmol) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml), y se burbujeó N₂ gaseoso a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,98 mg, 0,022 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 100°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (~150 ml). La mezcla resultante se filtró. El sólido en el filtro se mezcló con una mezcla 80:20 de CHCl₃:CH₃OH (~7 ml) y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se inyectó en columnas de 90 g de SiO₂. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (gradiente: de CHCl₃ al 100% a CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH 90:10:1) proporcionó el producto. La trituración con Et₂O proporcionó el compuesto del título 7-metil-5-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (22 mg) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H δ (400 MHz, DMSO-d₆) 3,21 (t, J = 8,21 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 4,21 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,15 - 7,42 (m, 8 H), 8,11 - 8,15 (m, 2 H)

Ejemplo 5**3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina**

5 En un tubo con cierre hermético, al 5-bromo-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol (0,658 g, 2,081 mmol),
 5 bispinacolatodiboro (0,634 g, 2,497 mmol) y acetato potásico (0,613 g, 6,24 mmol) se añadió 1,4-dioxano (15 ml) y la
 mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,085 g, 0,104 mmol)
 y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató
 con 5 ml de agua, 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4-amina (0,524 g, 2,289 mmol) y NaHCO₃ (175 mg). La mezcla se
 10 desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,085 g, 0,104 mmol) y la
 mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se vertió sobre agua y acetato de etilo y
 después se filtró. El filtrado se vertió en un embudo de separación. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se
 extrajo otra vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron
 (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (gradiente: CHCl₃ al 100% a
 15 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH 90:10:1) proporcionó algunas fracciones que contenían el producto deseado con impurezas.
 Las fracciones se combinaron y se evaporaron. El residuo resultante se disolvió en MeOH/CH₂Cl₂ (1 ml/5 ml).
 Después se cargó en seco y se purificó en sílice Analogix 25/14, gradiente de EtOAc/hexano 0-100%. El compuesto
 salió con EtOAc al 95%. Las fracciones con el compuesto puro se combinaron. Los disolventes se evaporaron y el
 residuo resultante se trituró en EtOAc para dar en forma de sólido blanquecino (280 mg) el compuesto del título 3-[1-
 20 (fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina. LC-MS (ES) m/z = 386,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz,
 DMSO-*d*₆) 8 ppm 8,16 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,19 - 7,38 (m, 8 H) 5,41 (s ancho, 2 H)
 4,25 (t, *J*=8,6 Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 3,23 (t, 2 H).

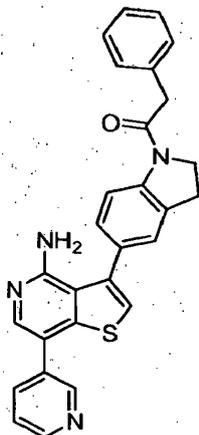
Ejemplo 6**3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina**

25 En un tubo con cierre hermético, al 5-bromo-1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (0,700 g, 1,988 mmol),
 bis(pinacolato)diboro (0,606 g, 2,385 mmol) y acetato potásico (0,585 g, 5,96 mmol) se añadió 1,4-dioxano (15 ml) y
 la mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂ (dppf) -CH₂Cl₂ (0,081 g, 0,99 mmol)
 y la mezcla reacción se cerró herméticamente y se agitó durante 48 horas a 100 ° C. La mezcla se enfrió a
 temperatura ambiente y se trató con 5 ml de agua, 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4-amina (0,501 g, 2,186 mmol) y
 30 bicarbonato de sodio (167 mg, 1,988 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió el
 aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,085 g, 0,104 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C.
 La mezcla se vertió sobre agua y acetato de etilo y después se filtró. El filtrado se vertió en un embudo de
 separación. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo. Las capas
 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó
 35 mediante cartucho de gel de sílice Analogix 25/40, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano 0-100%. El
 compuesto salió con EtOAc al 100% en 10 minutos. Las fracciones con el compuesto puro se combinaron. Los
 disolventes se evaporaron y se secaron para dar el compuesto del título 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-

indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina, en forma de un sólido blanquecino (526 mg). LC-MS (ES) $m/z = 422,2 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,11 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,12 - 7,31 (m, 5 H) 5,41 (s ancho, 2 H) 4,31 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 3,23 - 3,31 (m, 2 H).

Ejemplo 7

5 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina



7-yodo-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina

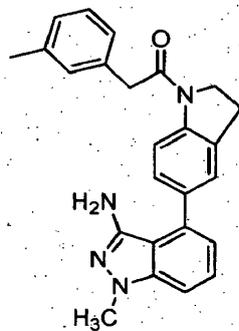
A una disolución de 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (150 mg, 0,389 mmol) en DMF (3,0 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió NIS (96 mg, 0,428 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. Se vertió agua en la mezcla, el sólido marrón formado se filtró y se secó para dar 185 mg del producto 7-yodo-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina.

3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina

En un tubo de presión de 25 ml se cargó la 7-yodo-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (182 mg, 0,356 mmol), ácido 3-piridinilborónico (43,7 mg, 0,356 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (14,53 mg, 0,018 mmol) y carbonato de sodio (75 mg, 0,712 mmol) seguido de dioxano (5 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó a 120 ° C durante 30 min en el reactor de microondas. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (EtOAc en hexano al 0%-100%) para proporcionar el compuesto del título 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (85 mg) en forma de un sólido gris. LC-MS (ES) $m/z = 463,1 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,88 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 8,62 (dd, $J=4,8, 1,5$ Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,10 (dt, $J=8,1, 1,9$ Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,56 (dd, $J=8,1, 4,8$ Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 7 H) 5,63 (s ancho, 2 H) 4,26 (t, $J=8,5$ Hz, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 3,24 (t, 2 H)

Ejemplo 8

25 1-metil-4-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-indazol-3-amina



5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol (30 g, 151 mmol) y DMAP (0,4 g, 3,27 mmol, 0,02 equiv) en 150 ml de MeCN a temperatura ambiente se añadió Boc_2O (43 g, 197 mmol, 1,3 equiv) en una porción. La mezcla se agitó a t.a. Después de 10 min, la mezcla se convirtió gradualmente en una suspensión. Después de 3 h, la

suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con MeCN frío (60 ml), y se filtró con succión con sistema de vacío del laboratorio durante 5 h para dar el 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (aproximadamente 28,5 g antes de secar). LCMS (ES) m/z = 244, 242 como fragmentos destacados. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,50 (s, 9 H), 3,06 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 3,91 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 7,31 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,51 – 7,71 (s ancho, 0,6 H).

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (32 g, 107 mmol, 1 equiv), bis(pinacolato)diboro (32,7 g, 129 mmol, 1,2 equiv), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,38 g, 15,37 mmol, 0,05 equiv) y acetato potásico (26,3 g, 268 mmol, 2,5 equiv) en 350 ml de dioxano en un matraz de 1 litro se evacuó y se hizo un barrido con nitrógeno, lo cual se repitió 5 veces. La mezcla se calentó a 100°C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (500 ml). El filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (700 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se extrajo con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en DCM y se dividió en 7 partes iguales. Se absorbió cada una en un cartucho de carga en seco justo antes de la cromatografía.

La purificación se hizo en cartuchos de gel de sílice de 120 g usando elución con gradiente de EtOAc en hexano al 1% a EtOAc en hexano al 40%. El producto deseado eluyó en EtOAc en hexano al 17-24%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío para dar una torta cerosa en el matraz de recuperación, que se disgregó y se secó a vacío a t.a. durante 20 h para dar el producto (30,54 g, 82% de rendimiento) en forma de un sólido ceroso amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 346 [M+H]⁺, fragmento prominente a 290 [M-55]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (s, 12 H), 1,50 (s, 9 H), 3,05 (t, J=8,6 Hz, 2 H), 3,91 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,58 - 7,80 (s ancho, 1 H).

5-(2-ciano-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (2,65 g, 10,73 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,78 g, 10,95 mmol, 1,02 equiv), triciclohexilfosfina (301 mg, 1,07 mmol, 0,1 equiv), Pd₂(dba)₃ (491 mg, 0,54 mmol, 0,05 equiv) y K₃PO₄ (3,87 g, 18,24 mmol, 1,7 equiv) en 40 ml de dioxano y 10 ml de agua en un recipiente a presión de 150 ml se burbujeó en atmósfera de argón durante 10 min. La mezcla se tapó y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (130 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El aceite parduzco oscuro se almacenó en un frigorífico durante 20 h, y se convirtió en una torta. La trituración en DCM/hexano (1:4), disgregación de la torta, filtración y secado a vacío a temperatura ambiente dieron el 5-(2-ciano-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,63 g) en forma de un sólido gris. El filtrado se concentró a vacío y se absorbió sobre un cartucho cargado en seco. La purificación se hizo en cartucho de gel de sílice RS-120 g usando elución con gradiente de EtOAc en hexano al 1% a EtOAc en hexano al 40%. El producto eluyó en EtOAc en hexano al 29-34%. La concentración a vacío y secado a vacío adicional dieron el 5-(2-ciano-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,77 g) en forma de una espuma amarilla.

5-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión de 5-(2-ciano-3-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,60 g, 4,73 mmol) en 30 ml de EtOH se añadieron 7 ml de metilhidrazina en una porción. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 24 h. El análisis de LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se enfrió y concentró a vacío. El residuo se repartió entre DCM (60 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el 5-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido espumoso de color crema (1,70 g).

4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-amina

A una suspensión agitada de 5-(3-amino-1-metil-1H-indazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,70 g, 4,66 mmol) en 20 ml de EtOH se añadieron 12 ml de HCl 2 N. La mezcla se calentó a 75°C durante 90 min. El análisis de LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se enfrió y concentró a vacío. El residuo aceitoso se diluyó con 40 ml de agua y el pH se ajustó a ~10 por adición de NaOH 1 N (papel de pH). La mezcla lechosa se extrajo con MeOH en DCM al 10% (100 ml, después 2x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar la 4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-amina en forma de un sólido espumoso parduzco (1,13 g). LC-MS (ES) m/z = 265 [M+H]⁺.

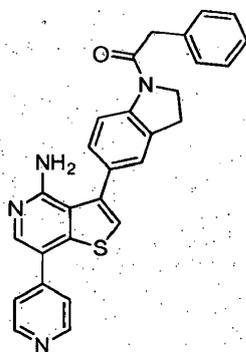
1-metil-4-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-indazol-3-amina

A una disolución transparente de 4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-amina (200 mg, 0,76 mmol, 1 equiv), ácido (3-metilfenil)acético (114 mg, 0,76 mmol, 1 equiv) y DIEA (145 ul, 0,83 mmol, 1,1 equiv) en 4 ml de DCM se añadió a t.a. en una porción HATU sólido (316 mg, 0,83 mmol, 1,1 equiv). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. El análisis de LCMS mostró la conversión completa. La suspensión se filtró. El filtrado se adsorbió en un

cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF25-24 g usando elución con gradiente de EtOAc en hexano al 1% a EtOAc al 100%. El producto eluyó en EtOAc al 100% como un pico ancho pero bien definido. La concentración a vacío dio una espuma blanca (320 mg). El análisis de LCMS mostró que la pureza era solo de 84% con 11% de una impureza principal. Este material se disolvió en EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El análisis de LCMS mostró que todavía había impurezas presentes. El material se disolvió en EtOAc (1 ml) quedando todavía algo de material pegado a la pared del matraz de recuperación de 100 ml, al que se añadieron 3 ml de MTBE. La mezcla se volvió turbia inicialmente y se sumergió en un baño de agua a (40°C). La turbidez desapareció y después empezaron a formarse sólidos sobre las paredes. Se usó una espátula para raspar el matraz. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión se filtró. Los sólidos (de color marrón claro) se lavaron con MTBE (2 ml). Los análisis tanto de LCMS como de RMN mostraron que este lote era bastante puro. El sólido se secó a vacío a 65°C durante 16 h para dar 210 mg en forma de sólido de color marrón. LC-MS (ES) m/z = 397 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,23 (t, J=8,3 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,83 (s, 2 H), 4,23 (t, J=8,6 Hz, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 6,78 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 7,05 - 7,15 (m, 13 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 3 H), 8,16 (d, J=8,3 Hz, 1 H).

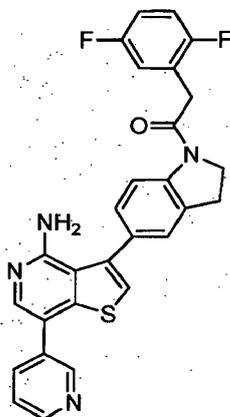
Ejemplo 9

3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina



Una mezcla de 7-yodo-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (101 mg, 0,198 mmol), ácido piridina-4-borónico, éster de pinacol (53 mg, 0,258 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8 mg, 9,80 μmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0,6 ml, 0,600 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos en un vial de microondas. Después, el vial se tapó y la mezcla se agitó a 120°C en el microondas durante 30 min. El análisis de LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado, junto con un pequeño subproducto desyodado. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (1 x 15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 24 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 25%-100% a lo largo de 30 minutos, después EtOAc durante 10 minutos, después MeOH en EtOAc al 0-10% a lo largo de 20 minutos) para dar 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (66 mg, 0,136 mmol, 68,6% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LC/MS (ES) m/z = 463 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,24 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,26 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,74 (s ancho, 2 H), 7,23 - 7,39 (m, 7 H), 7,52 (s, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8,34 Hz, 0 H), 8,65 - 8,72 (m, 2 H).

Ejemplo 10

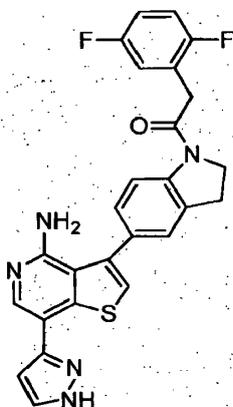
3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina**3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodotieno[3,2-c]piridin-4-amina**

- 5 A una disolución de 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina (150 mg, 0,389 mmol) en DMF (6,0 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió NIS (264 mg, 1,174 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió agua en la mezcla, el sólido marrón formado se filtró y se secó para dar el producto 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodotieno[3,2-c]piridin-4-amina en forma de un sólido marrón (581 mg). LCMS (ES) m/z = 548,2 [M+H]⁺.

10 **3-{1-2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina**

- En un tubo de reacción de microondas de 25 ml se cargó la 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodotieno[3,2-c]piridin-4-amina (150 mg, 0,274 mmol), ácido 3-piridinilborónico (33,7 mg, 0,274 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (11,19 mg, 0,014 mmol) y carbonato de sodio (58,1 mg, 0,548 mmol) seguido de dioxano (5 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó a 120 ° C durante 30 min en el reactor de microondas. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0%-100%). El producto salió al 100% de EtOAc, las fracciones con el producto se combinaron, y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color gris claro (112 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,88 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=4,8, 1,3 Hz, 1 H) 8,04 - 8,18 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 7,56 (dd, J=7,6, 4,8 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,14 - 7,32 (m, 4 H) 5,64 (s ancho, 2 H) 4,32 (t, J=8,3 Hz, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 3,29 (t, 2 H).

Ejemplo 11

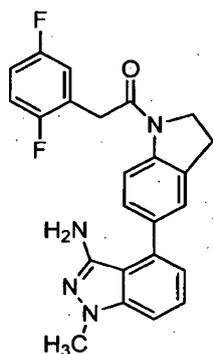
3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina

- 25 En un vial de reactor de microondas de 25 ml se cargó la 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodotieno[3,2-c]piridin-4-amina (150 mg, 0,274 mmol), ácido 1H-pirazol-3-ilborónico (30,7 mg, 0,274 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (11,19 mg, 0,014 mmol) y carbonato de sodio (58,1 mg, 0,548 mmol) seguido de dioxano (5 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó a 120 ° C durante 30 min en el reactor de microondas. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se

lavó con salmuera, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0%-100%). El producto salió en EtOAc al 100% en 5 minutos, las fracciones con el producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris claro (48 mg). LC/MS (ES) $m/z = 488,2 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12,99 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,12 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,14 - 7,31 (m, 4 H) 6,84 (s, 1 H) 5,50 (s ancho, 2 H) 4,32 (t, $J=8,5$ Hz, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 3,25 - 3,32 (m, 2 H).

Ejemplo 12

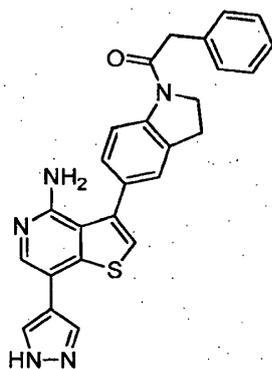
4-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-indazol-3-amina



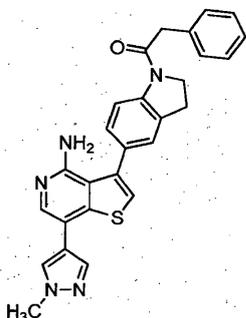
- 10 A una disolución transparente de 4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-indazol-3-amina (300 mg, 1,14 mmol, 1 equiv), ácido (2,5-difluoro)fenilacético (195 mg, 1,14 mmol, 1 equiv) y DIEA (218 μ l, 1,25 mmol, 1,1 equiv) en 4 ml de DCM se añadió a temperatura ambiente en una porción HATU sólido (475 mg, 1,25 mmol, 1,1 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El análisis de LCMS mostró la conversión completa. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con agua (2x 3 ml) y con MTBE (2x 2 ml), después se secó sobre P_2O_5 a vacío durante 20 h
- 15 para dar el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$ con una gota de TFA) δ ppm 3,30 (t, $J=8,2$ Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 4,31 (t, $J=8,5$ Hz, 2 H), 7,10 - 7,27 (m, 4 H), 7,31 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,54 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 8,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H).

Ejemplo 13

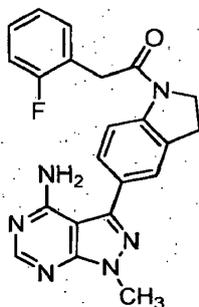
3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina



- 20 Una mezcla de 7-yodo-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (101 mg, 0,198 mmol), éster de pinacol del ácido 1-Boc-pirazol-4-borónico (88 mg, 0,299 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (9 mg, 0,011 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0,6 ml, 0,600 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos en un vial de microondas. Después el vial se tapó y la mezcla se agitó
- 25 a 120°C en el microondas durante 30 min. El análisis de LCMS mostró la conversión completa en el producto des-Boc. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (1 x 15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 24 g de SiO_2 , gradiente de EtOAc en hexanos al 50%-100% a lo largo de 15 minutos, después EtOAc durante 5 minutos, después MeOH en EtOAc al 0-10% a lo largo de 20 minutos) para dar
- 30 la 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (50 mg, 0,105 mmol, 53,3% de rendimiento) en forma de un sólido gris claro. LC/MS (ES) $m/z = 452 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3,24 (t, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,26 (t, $J = 8,46$ Hz, 2 H), 5,40 (s ancho, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,30 - 7,40 (m, 5 H), 7,48 (s, 1 H), 7,95 (s ancho, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,12 - 8,21 (m, 2 H), 13,10 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 14**7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina**

5 Una mezcla de 7-yodo-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (102 mg, 0,199 mmol),
 6 éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (60 mg, 0,288 mmol), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8 mg,
 9,80 μmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0,6 ml, 0,600 mmol) se
 10 desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos en un vial de microondas. Después el vial se tapó y la mezcla se agitó
 se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (1 x 15
 15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida
 (Analogix, 24 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 50%-100% a lo largo de 10 minutos, después EtOAc
 durante 5 minutos, después MeOH en EtOAc al 0-10% a lo largo de 20 minutos) para dar la 7-(1-metil-1H-pirazol-4-
 il)-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (69 mg, 0,141 mmol, 70,6% de rendimiento) en
 forma de un sólido gris claro. LC/MS (ES) m/z = 466 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,24 (t, J = 8,46 Hz, 2
 H), 3,89 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,26 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,41 (s ancho, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,30 - 7,39 (m, 5
 H), 7,49 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,08 Hz, 1 H).

Ejemplo 15**3-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina****20 5-(4-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

En un tubo a presión de 25 ml se cargaron la 3-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (670 mg, 2,94
 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1014 mg,
 2,94 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (120 mg, 0,147 mmol)
 25 y carbonato de sodio (494 mg, 5,88 mmol) seguido de dioxano (8 ml) y agua (2 ml). La reacción se calentó a 120°C
 durante 40 minutos en un reactor de microondas. El análisis de LCMS no mostró más material de partida. La
 reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 100 ml, se aclaró con
 EtOAc, permaneciendo en el tubo la capa de agua y el sólido negro grasiento (se añadieron en total 50 ml de EtOAc
 a la mezcla). Se formó un sólido blanco en la disolución marrón. El sólido se filtró para dar el producto del título (764
 mg).

30 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina·2HCl

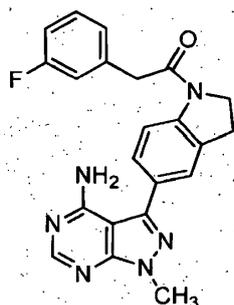
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadió 5-(4-amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2,3-dihidro-
 1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (745 mg, 2,033 mmol) seguido de HCl 4 M en dioxano (12,2 ml). La mezcla
 se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS no mostró más material de partida. El
 35 sólido de color marrón claro en la mezcla de reacción se filtró, se lavó con 20 ml de EtOAc, y se secó para dar el
 producto deseado en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) m/z = 267,1 [M+H]⁺

3-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 5 En un vial de 20 ml, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina·2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (2-fluorofenil)acético (31,8 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LC/MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido blanco se filtró para dar el producto. LC/MS (ES) m/z = 403,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,25 - 3,32 (m, 2 H), 3,91 - 3,99 (m, 5 H), 4,31 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 7,16 - 7,24 (m, 2 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,44 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 8,15 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 16

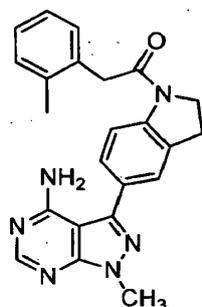
- 10 **3-{1-[(3-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**



- 15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina·2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (3-fluorofenil)acético (31,8 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El análisis de LC/MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido blanco se filtró para dar el producto. LC/MS (ES) m/z = 403,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,26 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 3,93 (s, 5 H), 4,25 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 2 H), 7,39 (d, J=6,82 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,18 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

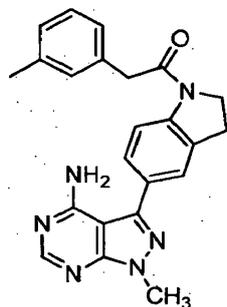
Ejemplo 17

- 20 **1-metil-3-{1-[(2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**



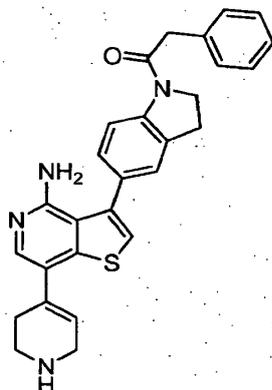
- 25 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina·2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (2-metilfenil)acético (31,0 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LC/MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido blanco se filtró y se secó para dar el producto.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 3,23 - 3,31 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,28 (t, J=8,59 Hz, 2 H), 7,15 - 7,22 (m, 4 H), 7,44 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,18 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 18**1-metil-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina·2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (3-metilfenil)acético (31,0 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido blanco se filtró para dar el producto.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 3,24 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,19 - 4,27 (m, 2 H), 7,07 - 7,14 (m, 3 H), 7,23 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 8,20 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

Ejemplo 19**3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina**

15 **4-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

Una mezcla de 7-yodo-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (298 mg, 0,583 mmol), éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piridina-1-N-Boc-4-borónico (238 mg, 0,770 mmol), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (24 mg, 0,029 mmol) in 1,4-dioxano (6 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml, 2,000 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos en un vial de microondas. Después el vial se tapó y la mezcla se agitó a 120°C en el reactor de microondas durante 30 min. El análisis de LCMS mostró la conversión completa al producto. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (1 x 75 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 40 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 25%-100% a lo largo de 45 minutos, después EtOAc durante 5 minutos) para dar el 4-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (280 mg, 0,494 mmol, 85% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LC/MS (ES) m/z = 567 [M+H]⁺.

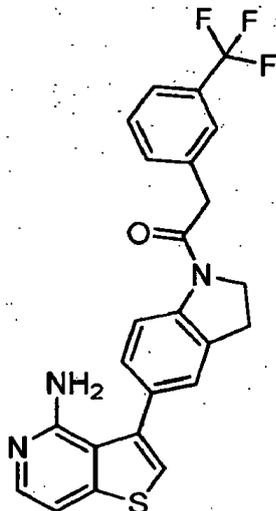
3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina

30 Una mezcla de 4-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (54 mg, 0,095 mmol) y TFA (1,0 ml, 12,98 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después la mezcla se concentró a vacío, se añadió NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 5 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 12 g de SiO₂, gradiente de DCM a DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1 a lo largo de 20 minutos) para dar la 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-

1H-indol-5-il]-7-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (33 mg, 0,064 mmol, 66,8% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LC/MS (ES) m/z = 467 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (d, J = 1,77 Hz, 2 H), 2,96 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,23 (t, J = 8,34 Hz, H), 3,43 (d, J = 3,03 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,25 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,40 (s ancho, 2 H), 6,16 (s ancho, 1 H), 7,19 - 7,39 (m, 7 H), 7,43 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,34 Hz, H).

5 Ejemplo 20

3-(1-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina



5-(4-aminotieno[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4-amina (2,65 g, 11,59 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (5 g, 14,48 mmol), 1,4-dioxano (50 ml) y carbonato de potasio 2 M (21,72 ml, 43,4 mmol). La reacción se tapó y se hizo un barrido con N₂ y después se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,591 g, 0,724 mmol). La reacción después se mantuvo a reflujo durante una noche en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de un tapón de sílice. Después se diluyó con 150 ml de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron hasta un residuo negro. Después, este se purificó por cromatografía en fase normal (EtOAc/hexanos al 50-100%). Las fracciones con producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el 5-(4-aminotieno[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,19 g, 13,42 mmol, 93% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) m/z = 368,2 [M+H]⁺

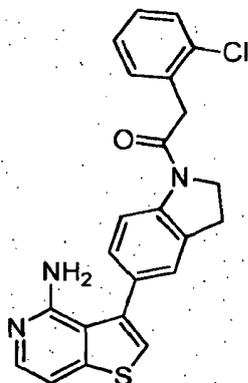
20 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina

El 5-(4-aminotieno[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,19 g, 14,12 mmol) se recogió en HCl 4 M en dioxano (100 ml, 400 mmol) como una suspensión y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción después se filtró y se lavó con dioxano para proporcionar la 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (3,44 g) en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) m/z = 268,1 [M+H]⁺

25 3-(1-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina

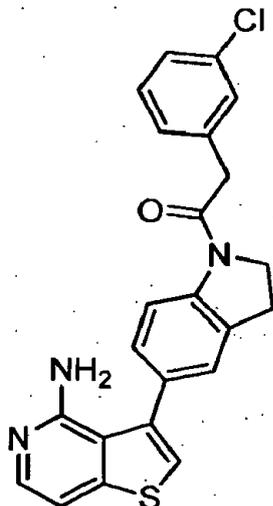
En un vial de 4 ml con tapón de rosca se añadió 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,374 mmol) seguido de HATU (142 mg, 0,374 mmol), ácido 3-trifluorometilfenilacético (76 mg, 0,374 mmol) y DIEA (0,261 ml, 1,496 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en fase normal (MeOH/DCM al 0-10%). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar la 3-(1-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (106,1 mg) en forma de un sólido naranja. LC/MS (ES) m/z = 454,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,36 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 7,25 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 5,79 (s ancho, 2 H) 4,30 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 3,27 (t, 2 H).

Ejemplo 21

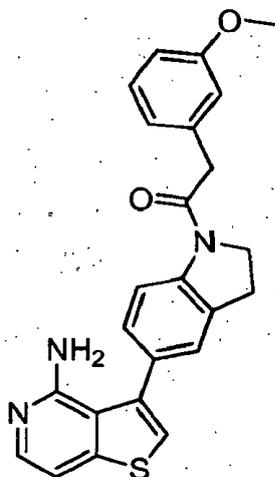
3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina

5 En un vial de 4 ml con tapón de rosca se añadió 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,374 mmol) seguido de HATU (142 mg, 0,374 mmol), ácido 2-clorofenilacético (63,8 mg, 0,374 mmol) y DIEA (0,261 ml, 1,496 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en fase normal (MeOH/DCM al 0-10%). Se recogieron las fracciones y se concentraron para proporcionar la 3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina (85,3 mg) en forma de un sólido rosa. LC/MS (ES) m/z = 420,2 [M+H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,28 (t, J=8,34 Hz, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,32 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 5,43 (s ancho, 2 H), 7,23 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=5,56 Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 3 H), 7,39 - 7,44 (m, 2 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,83 (d, J=5,56 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=8,08 Hz, 1 H).

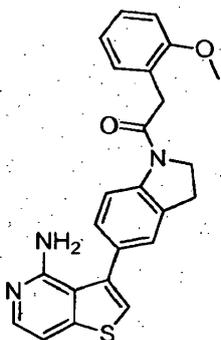
Ejemplo 22

15 **3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina**

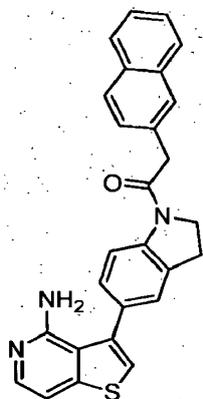
20 En un vial de 4 ml con tapón de rosca se añadió 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,374 mmol) seguido de HATU (142 mg, 0,374 mmol), ácido 3-clorofenilacético (63,8 mg, 0,374 mmol) y DIEA (0,261 ml, 1,496 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en fase normal (MeOH/DCM al 0-10%). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar la 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina (42,3 mg) en forma de un sólido amarillo. LC/MS (ES) m/z = 420,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,25 (s, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 5,41 (s ancho, 2 H) 7,20 - 7,30 (m, 3 H) 7,32 - 7,36 (m, 2 H) 7,37 - 7,40 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,82 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=8,08 Hz, 1 H).

Ejemplo 23**3-(1-([3-(metiloxi)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina**

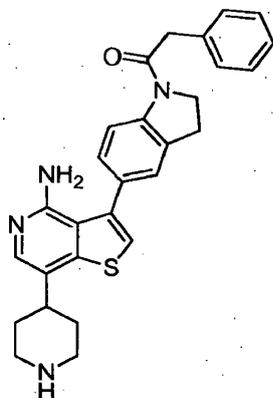
5 En un vial de 4 ml con tapón de rosca se añadió 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,374 mmol) seguido de HATU (142 mg, 0,374 mmol), ácido 3-metoxifenilacético (62,2 mg, 0,374 mmol) y DIEA (0,261 ml, 1,496 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en fase normal (MeOH/DCM al 0-10%). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar la 3-(1-([3-(metiloxi)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (69,4 mg) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 416,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,22 (t, J=8,34 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,86 (s, 2 H) 4,23 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 5,54 (s ancho, 2 H) 6,84 (dd, J=8,21, 2,40 Hz, 1 H) 6,87 - 6,91 (m, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H) 7,29 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,83 (d, J=5,81 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,34 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 24:**3-(1-([2-(metiloxi)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina**

20 En un vial de 4 ml con tapón de rosca se añadió 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,374 mmol) seguido de HATU (142 mg, 0,374 mmol), ácido 2-metoxifenilacético (62,2 mg, 0,374 mmol) y DIEA (0,261 ml, 1,496 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en fase normal (MeOH/DCM al 0-10%). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar la 3-(1-([2-(metiloxi)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (40,6 mg) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 416,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,25 (t, 2 H) 3,74 - 3,84 (m, 5 H) 4,27 (t, 2 H) 6,01 (s ancho, 2 H) 6,93 (t, 1 H) 7,01 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=7,33, 1,52 Hz, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,42 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,84 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=8,08 Hz, 1 H).

Ejemplo 25**3-[1-(2-naftalenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina**

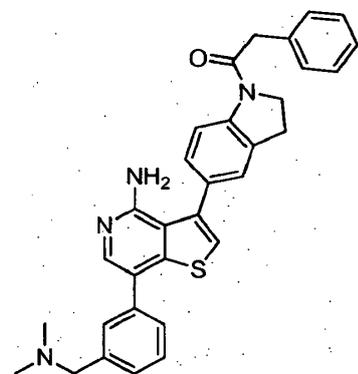
5 En un vial de 4 ml con tapón de rosca se añadió 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,374 mmol) seguido de HATU (142 mg, 0,374 mmol), ácido 2-naftilacético (69,6 mg, 0,374 mmol) y DIEA (0,261 ml, 1,496 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en fase normal (MeOH/DCM al 0-10%). Las fracciones se recogieron y se concentraron para proporcionar la 3-[1-(2-naftalenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (70 mg). LC/MS (ES) m/z = 436,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,19 - 3,29 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 4,31 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H) 5,45 (s ancho, 2 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 3 H) 7,80-7,85 (m, 2 H) 7,86 - 7,95 (m, 3 H) 8,18 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H).

Ejemplo 26**15 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piperidinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina****4-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

20 Una suspensión de 4-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}-3,6-dihidro-1(2H)-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (220 mg, 0,388 mmol) y Pd/C, al 10% en peso (base en seco), húmedo, Degussa tipo E101 NE/W, aproximadamente 50% de agua (25 mg, 0,012 mmol) en etanol (10 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material de partida no pareció disolverse en ningún momento (la mezcla era una suspensión gris espesa), por lo que se añadió tetrahidrofurano (THF) (15 ml). Se agitó en atmósfera de hidrógeno durante otras 17 h, y después se filtró. El análisis de LCMS parecía indicar que había poca conversión o no había (basándose en la masa del pico). El filtrado se sometió a hidrogenación con Pd/C al 10% en un reactor H-Cube® a 40°C y 40 bar durante 23 horas (el tiempo de reacción real fue menor debido a un error en el H-Cube que paró la reacción algún tiempo durante la noche). El análisis de LCMS parecía mostrar principalmente el producto deseado junto con algo de material de partida y un subproducto bastante pequeño. Se concentró a vacío, y el residuo se cargó en seco en gel de sílice (1 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 40 g de SiO₂, gradiente de DCM a DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5 a lo largo de 42 minutos) para dar el 4-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (91 mg) en forma de un sólido blanquecino.

3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piperidinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina

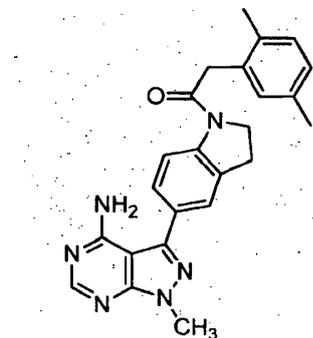
Se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) a una suspensión de 4-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (90 mg, 0,158 mmol) en diclorometano (DCM) (3,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se recogió en DCM, y se pasó por un cartucho de resina-MP PL-HCO₃, aclarando con más DCM. El filtrado se concentró a vacío. El sólido (marcado 96-A1) no estaba suficientemente puro para el envío (impurezas bien visibles por RMN), por lo que el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 24 g de SiO₂, gradiente de DCM a DCM/MeOH/NH₄OH 80/20/2 a lo largo de 30 minutos) para dar la 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piperidinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (37 mg) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 469 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,64 - 1,77 (m, 2 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 2,57 - 2,77 (m, 3 H), 3,07 (d, J = 12,13 Hz, 2 H), 3,22 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (t, J = 8,59 Hz, 2 H), 5,24 (s ancho, 2 H), 7,19 - 7,39 (m, 7 H), 7,41 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 1 H)

Ejemplo 27**7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina****3-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}benzaldehído**

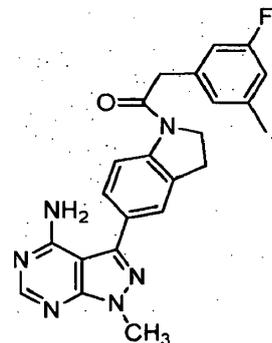
Una mezcla de 7-yodo-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,196 mmol), ácido 3-formilfenilborónico (40 mg, 0,267 mmol), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9 mg, 0,011 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0,6 ml, 0,600 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos en un vial de microondas. Después el vial se tapó y la mezcla se agitó a 120°C en el microondas durante 30 min. El análisis de LCMS mostró la conversión completa y relativamente limpia del producto deseado. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (1 x 15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 24 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 20%-100% a lo largo de 35 minutos) para dar el 3-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}benzaldehído (66 mg, 0,135 mmol, 68,9% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC/MS (ES) m/z = 490 [M+H]⁺.

7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina

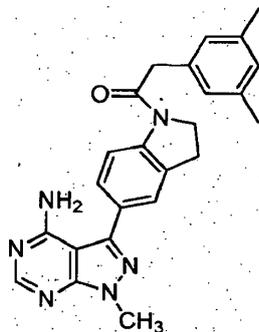
Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (76 mg, 0,359 mmol) a una disolución de 3-{4-amino-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-7-il}benzaldehído (66 mg, 0,135 mmol), dimetilamina, 2,0 M en THF (0,10 ml, 0,200 mmol), y ácido acético (8 µl, 0,140 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 días. El análisis de LCMS mostró solo material de partida, por lo que se añadió otra porción de dimetilamina, 2,0 M en THF (0,20 ml, 0,400 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (162 mg, 0,764 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante otras 3,5 h, cuando el análisis de LCMS mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, C18, gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1%, de 5% a 45%, 8 minutos). Las fracciones con producto se combinaron y se concentraron a vacío, y el residuo se recogió en MeOH y se pasó por un cartucho de resina MP PL-HCO₃, aclarando con más MeOH. El filtrado se concentró a vacío y se secó en el horno de vacío durante una noche para dar la 7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina (50 mg, 0,092 mmol, 67,9% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 519 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 6 H), 3,24 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,26 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,53 (s ancho, 2 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,30 - 7,39 (m, 6 H), 7,43 - 7,50 (m, 2 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). I

Ejemplo 28**3-{1-[(2,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

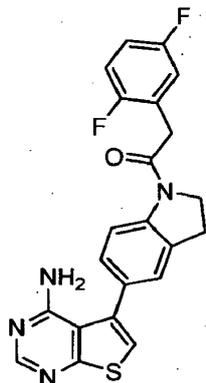
5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (65,3 mg, 0,192 mmol), ácido (2,5-dimetilfenil)acético (31,6 mg, 0,192 mmol), HATU (73,2 mg, 0,192 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,134 ml, 0,770 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. Se filtró para dar el producto en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 413,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,28 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 6,99 (s, 2 H), 7,08 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,17 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 29**3-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (65,3 mg, 0,192 mmol), ácido (3-fluoro-5-metilfenil)acético (32,4 mg, 0,192 mmol), HATU (73,2 mg, 0,192 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,134 ml, 0,77 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido se filtró para dar el producto en forma de un sólido blanco. El producto final tiene aproximadamente 0,7 equivalentes de DMF. LC/MS (ES) m/z = 417,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,24 (t, J=8,59 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,96 (d, J=7,58 Hz, 2 H), 7,44 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,19 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 30**3-{1-[(3,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina**

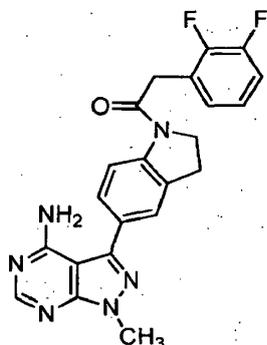
- 5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina, 2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (3,5-dimetilfenil)acético (31,0 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El análisis de LC/MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido blanco se filtró para dar el producto. El producto final tiene aproximadamente 0,7 equivalentes de DMF. LC/MS (ES) m/z = 413,3 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,26 (s, 6 H), 3,23 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,21 (s, 2 H), 6,88 - 6,95 (m, 3 H), 7,45 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,20 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

Ejemplo 31**5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina****5-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina**

- 15 Una suspensión de 5-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (1 g, 4,01 mmol) en disolución acuosa concentrada de hidróxido amónico (150 ml, 3852 mmol) se agitó durante una noche a 90°C en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El sólido blanco en el filtro se secó al aire para proporcionar la 5-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (796 mg). LC/MS (ES) m/z = 387,1 [M+H]⁺.

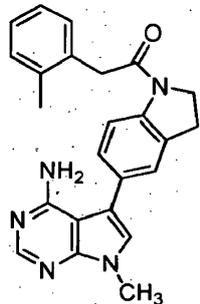
5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 20 A una mezcla de 5-bromo-1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (150 mg, 0,426 mmol), bis(pinacolato)diboro (114 mg, 0,447 mmol) y acetato potásico (125 mg, 1,278 mmol) se añadió 1,4-dioxano (6 ml), y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,39 mg, 0,021 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100°C en un recipiente herméticamente cerrado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 5-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (103 mg, 0,447 mmol) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml), y se burbujeó N₂ gaseoso a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,39 mg, 0,021 mmol), el recipiente se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se vertió en agua y se formó un precipitado. La mezcla se filtró y el sólido se recogió en una mezcla de CH₃OH/CH₂Cl₂ al 20%, y la mezcla resultante se filtró, se inyectó en una columna de gel de sílice de 90 g, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 100%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido. La trituración con Et₂O proporcionó 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (120 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,27 (t, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,31 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,13 - 7,32 (m, 4 H), 7,37 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H).

Ejemplo 32**3-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.2HCl (68 mg, 0,20 mmol), ácido (2,3-difluorofenil)acético (34,5 mg, 0,20 mmol), HATU (76 mg, 0,20 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,14 ml, 0,802 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. El producto final tiene aproximadamente 0,7 equivalentes de DMF.

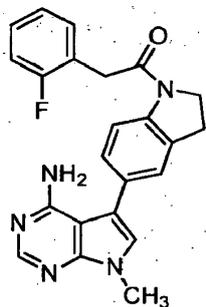
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,25 - 3,32 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,32 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 7,16 - 7,23 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,44 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,14 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 33**7-metil-5-{1-[(2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

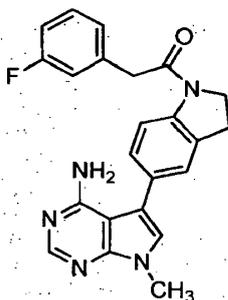
15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.2HCl (70,6 mg, 0,209 mmol), ácido (2-metilfenil)acético (31,4 mg, 0,209 mmol), HATU (79 mg, 0,209 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,146 ml, 0,836 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanco. Se usó EtOAc (100 ml) para extraer el producto. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa, se secó con MgSO₄, y se llevó hasta sequedad en el rotavapor para dar un sólido blanco. El sólido se sonicó en agua (10 mL), después se filtró y secó para proporcionar 7-metil-5-{1-[(2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (48 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 - 8,24 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 5 H) 6,07 (s ancho, 2 H) 4,26 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,24 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H).

20

25

Ejemplo 34**5-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

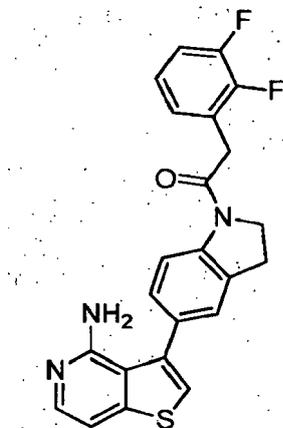
5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (70,6 mg, 0,209 mmol), ácido (2-fluorofenil)acético (32,2 mg, 0,209 mmol), HATU (79 mg, 0,209 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,146 ml, 0,836 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido se secó y se filtró para proporcionar 5-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (73 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,26 (t, J=8,72 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,93 (s, 2 H), 4,28 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 7,19 (d, J=7,58 Hz, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 3 H), 8,09 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 35**5-{1-[(3-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (70,6 mg, 0,209 mmol), ácido (3-fluorofenil)acético (32,2 mg, 0,209 mmol), HATU (79 mg, 0,209 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,146 ml, 0,836 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido se secó y se filtró para proporcionar el producto como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,23 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 4,19 - 4,26 (m, 2 H), 7,08 - 7,11 (m, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 7,23 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,39 (d, J=6,82 Hz, 1 H), 8,10 - 8,17 (m, 2 H).

Ejemplo 36

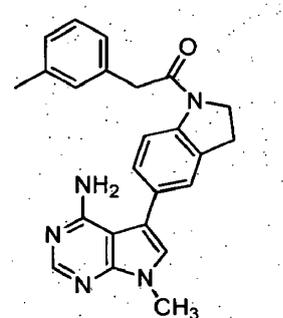
3-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina



5 En un vial de 4 ml con tapón de rosca se añadió 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,374 mmol) seguido de HATU (142 mg, 0,374 mmol), ácido 2,3-difluorofenilacético (56,7 mg, 0,329 mmol) y DIEA (0,261 ml, 1,496 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en fase normal (MeOH/DCM al 0-10%). Las fracciones se recogieron y se concentraron para dar 3-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina (31 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,12 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,44 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 7,26 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 7,14 - 7,24 (m, 2 H) 6,06 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) 4,33 (t, *J*=8,5 Hz, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 3,28 (t, 2 H).

Ejemplo 37

15 7-metil-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

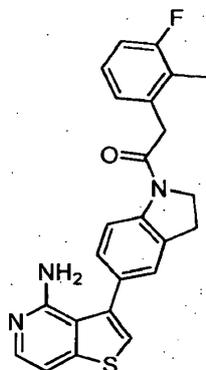


20 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, 2HCl (70,6 mg, 0,209 mmol), ácido (3-metilfenil)acético (31,4 mg, 0,209 mmol), HATU (79 mg, 0,209 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,146 ml, 0,836 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido de color marrón claro. El sólido se secó y se filtró para proporcionar 7-metil-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (57 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 3,16 - 3,23 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 4,17 - 4,24 (m, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 3 H), 7,20 - 7,27 (m, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 2 H).

25

Ejemplo 38

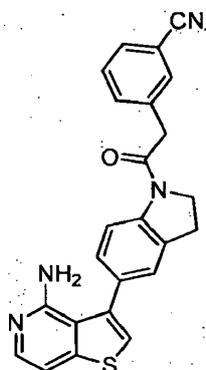
3-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina



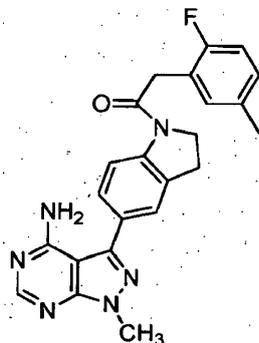
5 En un vial de 4 ml con tapón de rosca se añadió 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,329 mmol) seguido de HATU (125 mg, 0,329 mmol), ácido 3-fluoro-2-metilfenilacético (55,4 mg, 0,329 mmol) y DIEA (0,230 ml, 1,317 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en fase normal (MeOH/DCM al 0-10%). Las fracciones se recogieron y se concentraron para dar 3-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina (94,6 mg).
 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=5,8 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,26 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 5,42 (s ancho, 2 H) 4,31 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 3,27 (t, 2 H) 2,15 (m, 3 H).

Ejemplo 39

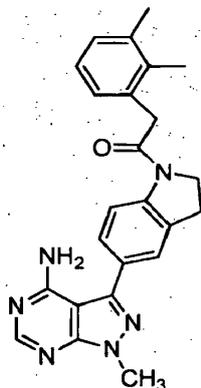
15 3-{2-[5-(4-aminotieno[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}benzonitrilo



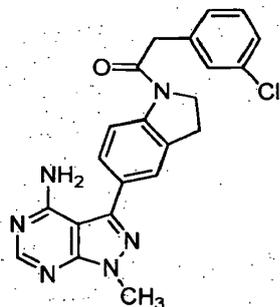
20 En un vial de 4 ml con tapón de rosca se añadió 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg, 0,329 mmol) seguido de HATU (125 mg, 0,329 mmol), ácido 3-cianofenilacético (53,0 mg, 0,329 mmol) y DIEA (0,230 ml, 1,317 mmol). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en fase normal (MeOH/DCM al 0-10%). Las fracciones se recogieron y se concentraron para dar 3-{2-[5-(4-aminotieno[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}benzonitrilo (100,8 mg).
 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 8,13 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=5,8 Hz, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,66 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,28 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 5,48 (s ancho, 2 H) 4,29 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 3,27 (t, 2 H).

Ejemplo 40**3-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

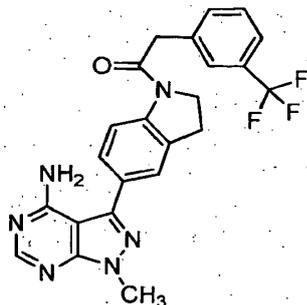
- 5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (2-fluoro-5-metilfenil)acético (34,7 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 3,28 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,29 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 2 H), 7,43 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,15 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 41**3-{1-[(2,3-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

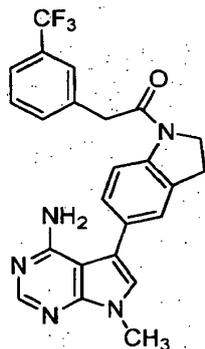
- 15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (2,3-dimetilfenil)acético (33,9 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,12 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,24 - 4,32 (m, 2 H), 7,03 (d, J=6,82 Hz, 2 H), 7,05 - 7,09 (m, 1 H), 7,43 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,17 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 42**3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

- 5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (3-clorofenil)acético (35,2 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. el producto final
- 10 tiene aproximadamente 0,5 equivalentes de DMF. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,28 (s, 2 H), 3,94 (s, 5 H), 4,26 (t, J=8,59 Hz, 2 H), 7,28 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 3 H), 7,44 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 8,18 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 43**1-metil-3-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

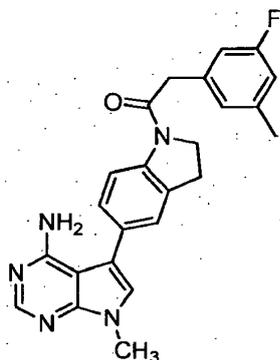
- 15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido [3-(trifluorometil)fenil]acético (42,1 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar la 1-metil-3-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-
- 20 1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanquecino. El producto final tiene aproximadamente 0,7 equivalentes de DMF. LC/MS (ES) m/z = 453,1 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,25-3,32 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 4,29 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 7,44 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 8,17 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 44**25 7-metil-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (70,6 mg, 0,234 mmol), ácido [3-(trifluorometil)fenil]acético (47,8 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,163 ml, 0,936 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanquecino. Se usó EtOAc (100 ml) para extraer el producto. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó con MgSO₄, y se evaporó a sequedad para dar un sólido blanco, que todavía tenía algo de material de partida. El sólido se trató con ultrasonidos en agua (10 ml), después se filtró y se secó para proporcionar la 7-metil-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) m/z = 452,1 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,25 (t, J=8,34 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,03 (s, 2 H), 4,27 (t, J=8,59 Hz, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,58 - 7,66 (m, 3 H), 7,68 (s, 1 H), 8,12 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H).

Ejemplo 45

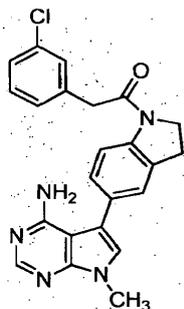
5-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una suspensión de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, sal de 2HCl (200 mg, 0,59 mmol, 1 equiv) y HATU (247 mg, 0,65 mmol, 1,1 equiv) en 2 ml de DMF se añadió DIEA (0,36 ml, 2,07 mmol, 3,5 equiv) en una porción. La mezcla se convirtió en una disolución transparente pero de tonalidad oscura, a la que se añadió ácido (3-fluoro-5-metilfenil)acético (70 mg, 0,42 mmol, 0,7 equiv) en forma de sólido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se añadió agua (15 ml) para dar un precipitado, el cual se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó con sistema de vacío de laboratorio durante 20 h. Los sólidos amarillentos se disolvieron en MeOH en DCM al 10%, y se absorbieron en un cartucho cargado en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF15-24 g usando elución con gradiente de A en EtOAc al 1% a A al 100% (A era una mezcla de MeOH en EtOAc al 9%, gradiente: 0-5 min, A al 1%, 5-15 min, A al 1-100%, 15-60 min, A al 100%). Las fracciones combinadas se concentraron a vacío para dar un suspensión (2 ml), que se enfrió durante 1 h, seguido de filtración. Los sólidos se lavaron con MeOH frío (3 ml), MTBE (2x 3 ml) y después hexano (2x 3 ml). Los sólidos se secaron a vacío a 65°C durante 20 h para dar la 5-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (97 mg) en forma de sólidos beige claro. LC-MS (ES) m/z = 416 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 3,22 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,86 (s, 2 H), 4,21 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 5,93 - 6,21 (s ancho, 1,4 H), 6,90 - 6,99 (m, 3 H), 7,23 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,12 (d, J=8,0 hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 46:

5-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



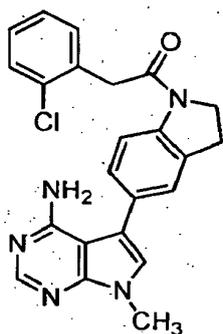
En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70,6 mg, 0,234 mmol), ácido (3-clorofenil)acético (39,9 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,163 ml, 0,936 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (100 ml)

y se formó un sólido púrpura. Se usó EtOAc (100 ml) para extraer el producto. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó con MgSO₄, y se evaporó a sequedad para dar un sólido púrpura, que todavía tenía algo de material de partida. El sólido se trató con ultrasonidos en agua (10 ml), después se filtró y se secó para proporcionar la 5-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido púrpura.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,24 (t, *J*=8,59 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 4,23 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 6,10 (s, 2 H), 7,23 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,26 - 7,29 (m, 2 H), 7,31 - 7,33 (m, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 3 H), 8,12 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 47

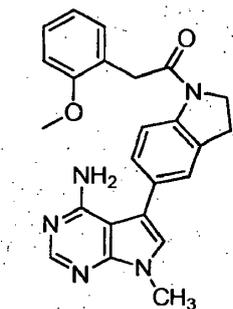
10 5-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



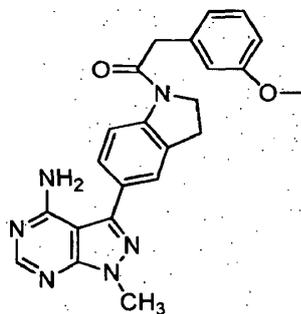
En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70,6 mg, 0,234 mmol), ácido (2-clorofenil)acético (39,9 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,163 ml, 0,936 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró y se secó para proporcionar la 5-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanquecino. La RMN indicó que había 0,8 eq de DMF. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,39 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,29 (m, 2 H), 7,25 (m, 2 H), 7,30 - 7,36 (m, 3 H), 7,40 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

20 Ejemplo 48

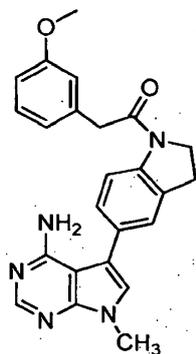
7-metil-5-(1-[[2-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70,6 mg, 0,234 mmol), ácido [2-(metiloxi)fenil]acético (38,9 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,163 ml, 0,936 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido púrpura. Se usó EtOAc (100 ml) para extraer el producto. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó con MgSO₄, y se evaporó a sequedad para dar un sólido púrpura, que todavía tenía algo de material de partida. El sólido se trató con ultrasonidos en agua (10 mL), después se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título 7-metil-5-(1-[[2-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina como un sólido marrón calor (22 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,23- 3,26 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,78 (s, 5 H), 4,23 (m, 2 H), 6,06 (s ancho, 2 H), 6,89 - 6,96 (m, 1 H), 7,00 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 4 H), 7,31 (s, 1 H), 8,10 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

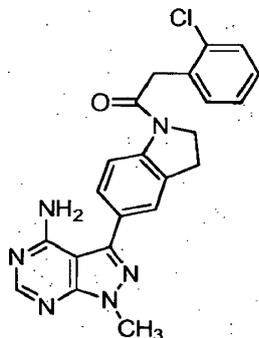
Ejemplo 49**1-metil-3-(1-([3-(metiloxi)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-
 amina,2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido [3-(metiloxi)fenil]acético (34,3 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol)
 en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se
 formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar el producto en forma de un sólido blanquecino. El producto
 final tiene aproximadamente 0,5 equivalentes de DMF. LC-MS (ES) m/z = 415,3 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-
 10 d₆) δ ppm 3,22 (m., 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,86 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,19 - 4,26 (m, 2 H), 6,84 (d, J=8,34 Hz, 2 H), 6,87
 - 6,94 (m, 2 H), 7,26 (t, J=8,08 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 8,20 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1
 H).

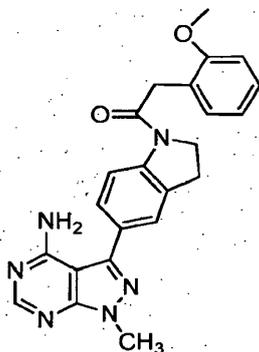
Ejemplo 50**7-metil-5-(1-([3-(metiloxi)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
 amina.HCl (70,6 mg, 0,234 mmol), ácido [3-(metiloxi)fenil]acético (38,9 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol)
 en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,163 ml, 0,936 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (100 ml)
 y se formó un sólido blanquecino. El sólido se secó y se filtró para proporcionar 7-metil-5-(1-([3-(metiloxi)fenil]acetil)-
 2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina como un producto sólido blanquecino (91 mg). ¹H RMN
 20 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,21 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,84 (s, 2 H), 4,20 (t, J=8,46 Hz, 2
 H), 6,06 (s ancho, 2 H), 6,82 - 6,90 (m, 3 H), 7,21 - 7,26 (m, 3 H), 7,28 - 7,31 (m, 1 H), 8,11 - 8,19 (m, 1 H), 8,14 (s, 1
 H).

25

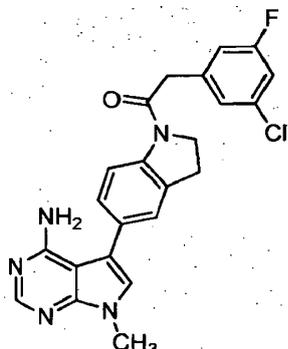
Ejemplo 51**3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (2-clorofenil)acético (35,2 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar 3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,28-3,30 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,32 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,31 - 7,37 (m, 2 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 - 7,49 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 8,15 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 52**1-metil-3-(1-[(2-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido [2-(metiloxi)fenil]acético (34,3 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar el compuesto del título (78 mg) como un sólido blanquecino.

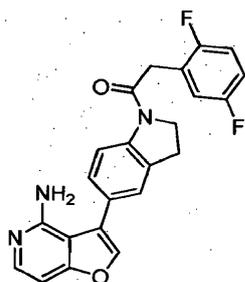
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,28 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,22 - 4,30 (m, 2 H), 6,93 (t, *J*=7,45 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J*=7,58, 1,52 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,16 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 53:**5-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

5 A una suspensión de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, sal de 2HCl (200 mg, 0,59 mmol, 1 equiv) y HATU (247 mg, 0,65 mmol, 1,1 equiv) en 2 ml de DMF se añadió DIEA (0,36 ml, 2,07 mmol, 3,5 equiv) en una porción. La mezcla se convirtió en una disolución transparente pero de tonalidad oscura, a la que se añadió ácido (3-cloro-5-fluorofenil)acético (60 mg, 0,59 mmol) en forma de sólido. Después de 1,5 h, se añadieron otros 30 mg del ácido. Después de 30 min, la suspensión resultante se diluyó con 15 ml de agua. La suspensión acuosa se filtró y la torta de filtración se lavó con agua, y se secó con sistema de vacío de laboratorio. Este sólido se

10 disolvió en MeOH en DCM al 10% (no se disolvió totalmente, se cargó parte como suspensión) y se absorbió en un cartucho cargado en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice de 24 g usando elución con gradiente de A en EtOAc al 1% a A al 100% (A era una mezcla de MeOH en EtOAc al 9%, gradiente: 0-5 min, A al 1%, 5-15 min, A al 5-100%, 15-60 min, A al 100%). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a vacío para dar un residuo sólido, que tras reposar durante 10 min desarrolló un color marrón claro. El residuo se

15 recogió en CHCl₃ (1 ml) y MTBE (6 ml) para dar una suspensión que se filtró. La torta de filtración de color marrón claro se lavó con MTBE (3 ml) y hexano (2x 3 ml), y se secó a vacío a 65°C durante 20 h para dar (93 mg) en forma de sólido de color marrón claro. LC-MS (ES) m/z = 436 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ + 2 drops TFA) δ ppm 3,25 (t, J=8,2 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 4,25 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 7,17 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 8,15 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H).

20 Ejemplo 54**3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina****5-(4-aminofuro[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato**

25 Una mezcla de 3-bromofuro[3,2-c]piridin-4-amina (3,002 g, 14,09 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,346 g, 15,48 mmol), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,573 g, 0,702 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (43 ml, 43,0 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción después se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después se enfrió, se vertió en disolución acuosa semisaturada de NaHCO₃ (250 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (1 x 250 ml), se secaron

30 (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 400 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 20%-100% a lo largo de 60 minutos, después EtOAc al 100% durante 15 minutos más) para dar el 5-(4-aminofuro[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,93 g) en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) m/z = 352 [M+H]⁺.

3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina

35 Una mezcla de 5-(4-aminofuro[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,04 g, 2,96 mmol) y HCl, 4,0 M en dioxano (15 ml, 60,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4,5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar la 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-

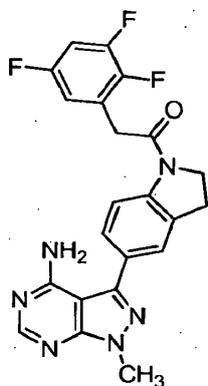
c]piridin-4-amina (973 mg, 2,85 mmol, 96% de rendimiento), dihidrocloruro (2HCl), en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) $m/z = 252 [M+H]^+$.

3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina

5 Una mezcla de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina.2HCl (688 mg, 2,016 mmol), ácido 2,5-difluorofenilacético (354 mg, 2,057 mmol), HATU (844 mg, 2,220 mmol), y base de Hunig (1,4 ml, 8,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. HPLC indicó una conversión completa, por lo que la mezcla se vertió en agua (75 ml), la suspensión se agitó durante aproximadamente 10 minutos, y el precipitado se recogió por filtración a vacío y se secó por succión para dar ácido 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (834 mg, 2,057 mmol, rendimiento del 102%)
10 como un sólido de color tostado. LC/MS (ES) $m/z = 406 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,29 (t, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,31 (t, $J = 8,46$ Hz, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,93 (d, $J = 5,81$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,34 (m, 4 H), 7,41 (s, 1 H), 7,87 (d, $J = 5,81$ Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,13 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H).

Ejemplo 55

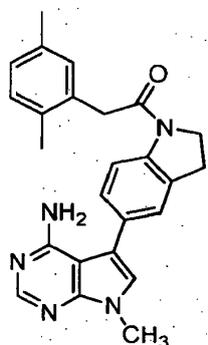
1-metil-3-{1-[(2,3,5-trifluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



15 Una disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,330 mmol), ácido (2,3,5-trifluorofenil)acético (69,1 mg, 0,363 mmol), HATU (151 mg, 0,396 mmol), DIEA (0,173 ml, 0,991 mmol) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. En este momento, el análisis de LCMS indicó la conversión completa, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), mediante lo cual se formó un precipitado beige.
20 El precipitado se filtró, se suspendió en DCM-metanol y se cargó en seco en sílice, después se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol en DCM al 0-10%) para proporcionar la 1-metil-3-{1-[(2,3,5-trifluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (72 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) $m/z = 439 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,06 (s, 2 H), 4,28 - 4,37 (m, 2 H), 7,09 - 7,20 (m, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,53 - 7,57 (m, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 56

5-{1-[(2,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

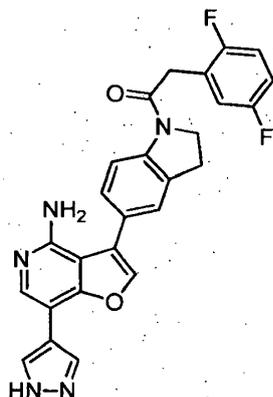


30 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70,6 mg, 0,234 mmol), ácido (2,5-dimetilfenil)acético (38,4 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,163 ml, 0,936 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido púrpura. Se usó EtOAc (100 ml) para extraer el producto. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó con $MgSO_4$, y se evaporó a sequedad para dar un sólido blanquecino, que todavía tenía algo de

material de partida. El sólido se trató con ultrasonidos en agua (10 mL) a 50 °C, después se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 2,19 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,24 (m, 2H), 3,73 (s, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 4,25 (t, *J*=8,21 Hz, 2 H), 6,12 (s ancho, 2 H), 6,94 - 7,01 (m, 2 H), 7,07 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 8,11 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

5 Ejemplo 57

3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina

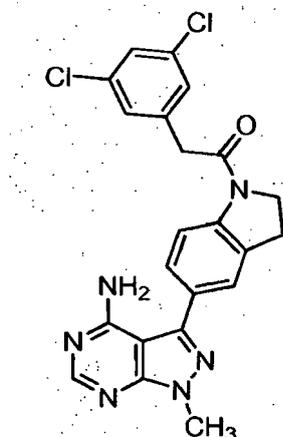


3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-amina

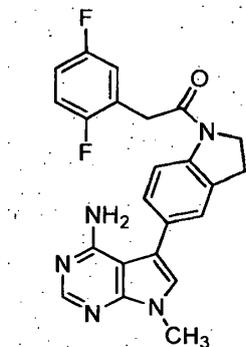
Una disolución de NIS (147 mg, 0,653 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (257 mg, 0,634 mmol) en DMF (3,5 ml) a -40°C, y la mezcla se agitó y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente (la temperatura era todavía < -10°C después de 2 horas, y la reacción había avanzado a aproximadamente 20% de acuerdo con el análisis de HPLC). Después de 18 horas, el análisis de HPLC indicaba el consumo completo del material de partida y solo se había formado una pequeña cantidad del subproducto diyodo. La mezcla de reacción se vertió en agua (35 ml), se agitó durante aproximadamente 10 minutos, y el precipitado se recogió por filtración a vacío y se secó por succión durante varias horas para dar la 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-amina (253 mg) en forma de un sólido marrón. LC/MS (ES) *m/z* = 532 [M+H]⁺.

3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina

Una mezcla de 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-amina (142 mg, 0,267 mmol), éster de ácido 1-Boc-pirazol-4-borónico con pinacol (118 mg, 0,401 mmol), y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (13 mg, 0,016 mmol) en 1,4-Dioxano (3 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (0,80 mL, 0,800 mmol) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos en un vial de microondas. Después el vial se tapó y la mezcla se agitó a 120°C en el microondas durante 30 min. El análisis de LCMS mostró la conversión completa en el producto des-Boc. La mezcla se enfrió, se vertió en disolución acuosa semisaturada de NaHCO₃ (25 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (1 × 25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 24 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 50%-100% a lo largo de 10 minutos, después EtOAc durante 5 minutos, después MeOH al 0-10% en EtOAc a lo largo de 20 minutos) para dar la 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina (121 mg, 0,244 mmol, 91% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) *m/z* = 472 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,29 (t, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,31 (t, *J* = 8,46 Hz, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 7,15 - 7,30 (m, 3 H), 7,33 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,99 - 8,10 (m, 2 H), 8,13 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 8,17 - 8,29 (m, 2 H), 13,01 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 58**3-{1-[(3,5-diclorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

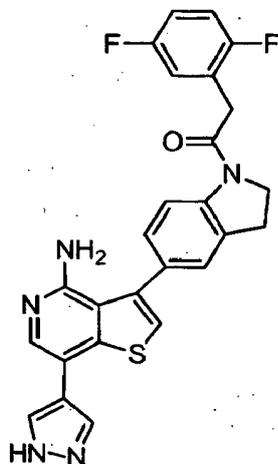
5 Una disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (89 mg, 0,293 mmol), ácido (3,5-diclorofenil)acético (60 mg, 0,293 mmol), HATU (111 mg, 0,293 mmol), DIEA (0,204 ml, 1,171 mmol) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El producto bruto se vertió en agua y se agitó durante 30 minutos. El precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en la bomba durante 30 minutos. El producto bruto se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol en DCM al 0-10%), concentró y se secó durante una noche en un horno de vacío para proporcionar la 3-{1-[(3,5-diclorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (80 mg) en forma de un sólido blanco. LCMS(ES) m/z = 453, 455 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,29 (t, J = 9,60 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,26 (t, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,40 (d, J = 2,02 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,77 Hz, 2 H), 8,17 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 59**15 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

20 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (200 mg, 0,663 mmol), ácido (2,5-difluorofenil)acético (120 mg, 0,696 mmol), HATU (265 mg, 0,696 mmol) en DMF (5 ml) se añadió base de Hunig (0,463 ml, 2,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanco. El sólido se filtró y se secó para proporcionar la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanco. El análisis de RMN mostró que hay 1 eq. de DMF en el compuesto. LCMS(ES) m/z = 420 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,27 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 4,29 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 6,05 (s ancho, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 5 H), 7,34 (s, 1 H), 8,09 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 60

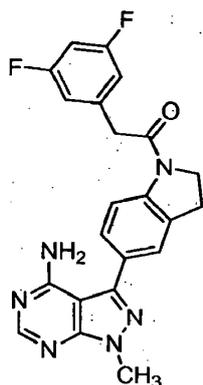
3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina



5 En un tubo a presión de 25 ml de reactor de microondas, se cargaron 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodotieno[3,2-c]piridin-4-amina (129 mg, 0,236 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (69,3 mg, 0,236 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano 9,62 mg, 0,012 mmol), y disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (0,707 ml, 0,707 mmol) seguido de dioxano (5 ml). La reacción se calentó a 120 ° C durante 40 min en el reactor de microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 100 ml, se aclaró con EtOAc, permaneciendo en el tubo la capa de agua y el sólido negro grasiento, se añadieron en total 100 ml de EtOAc a la mezcla. La disolución de EtOAc se evaporó a sequedad, y se volvió a disolver en CH₂Cl₂/MeOH (8 ml/2 ml). Se purificó por columna ultrarrápida con EtOAc/hexano al 25-100%, después MeOH/EtOAc al 0-10%, Si SF15-24 g, para proporcionar un sólido marrón. El sólido marrón se purificó adicionalmente por recristalización en CH₃CN para dar el compuesto del título 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina (40 mg) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,24-3,29 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,32 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,18 - 7,21 (m, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,12 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 13,09 (s, 1 H)

Ejemplo 61

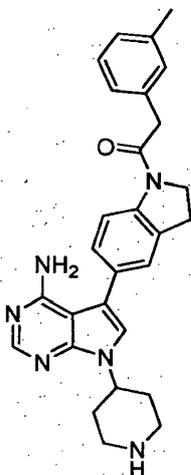
3-{1-[(3,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



20 Una disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 0,495 mmol), ácido (3,5-difluorofenil)acético (85 mg, 0,495 mmol), HATU (188 mg, 0,495 mmol), DIEA (0,346 ml, 1,982 mmol) se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. En este momento, el análisis de LCMS indicó la conversión completa, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), mediante lo cual se formó un precipitado beige. El precipitado se filtró, se suspendió en DCM-metanol y se cargó en seco en sílice, después se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol en DCM al 0-10%) para proporcionar la 3-metil-{1-[(3,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 0,357 mmol, 72,0% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) *m/z* = 421 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,27 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,18-4,32 (m, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,11 - 7,20 (m, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H), 8,12 - 8,22 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H). Nota: Los NH no se observan como picos individuales.

Ejemplo 62

5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



5 En un tubo con cierre hermético de 350 ml, al 5-bromo-1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (13,57 g, 41,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (12,52 g, 49,3 mmol) y acetato potásico (12,10 g, 123 mmol) se añadió 1,4-dioxano (200 ml) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,678 g, 2,055 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 100°C. El análisis de LCMS no mostró más material de partida. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió acetato de etilo (500 ml) en la mezcla y después la mezcla se filtró. El filtrado se vertió en un embudo de separación. Se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, y se purificó por sílice Analogix Si90, gradiente de EtOAc/hexano al 0-40% para dar el 1-[(3-metilfenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (8,35 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) m/z = 378,3 [M+H]⁺.

15 A la 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5 g, 32,6 mmol) en cloroformo (100 ml) se añadió NBS (6,08 g, 34,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la mezcla se filtró, lavando el sólido con CHCl₃ adicional para proporcionar la 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido blanquecino.

20 A una disolución de 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (214 mg, 0,921 mmol), 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (556 mg, 2,76 mmol) y trifenilfosfina (483 mg, 1,841 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió gota a gota DEAD (0,291 ml, 1,841 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la reacción se concentró y luego se cargó en una columna de 25g de Biotage SNAP para dar 4-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (330 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1 H), 8,23 (s, 1H), 4,83 - 4,97 (m, 1 H), 4,11 (s ancho, 2H), 2,95 (s ancho, 2H), 1,84-2,05 (m, 4H), 1,43 (s, 9H)

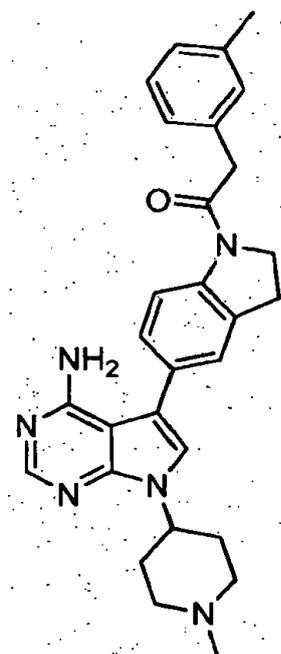
25 Al 4-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (313 mg, 0,753 mmol) se añadió hidróxido amónico (2 ml, 51,4 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml) en un vial de microondas de 5 ml y se calentó en un microondas durante 20 min a 100°C. Después de 35 minutos totales, la reacción se había completado. La reacción se concentró para dar 4-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (336 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 4,71 (tt, J = 5,40, 10,64 Hz, 1 H), 4,08 (s ancho, 2H), 2,91 (s ancho, 2H), 1,81 - 1,94 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

30 Al 4-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,505 mmol) y 1-[(3-metilfenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (228 mg, 0,606 mmol) disueltos en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml). Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 10 minutos y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (58,3 mg, 0,050 mmol) y después se burbujeó durante 5 minutos adicionales. Después la reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar y después se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para aislar un aceite de color ámbar. El aceite se purificó en una columna Biotage SNAP de 25g acondicionada con hexano y eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM durante 30 minutos para dar 4-(4-amino-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (230 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite de color ámbar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,32 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 4,71 - 4,83 (m, 1H), 4,20 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 4,08 - 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,20 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 2,95 (s ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,86 - 1,97 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

- 5 Al 4-(4-amino-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (230 mg, 0,406 mmol) se añadieron 1,4-dioxano y HCl 4 N en dioxano (4 ml, 16,00 mmol). La mezcla se dejó agitar durante una noche a 50°C. La reacción se concentró. El sólido se trató con ultrasonidos con hexano: DCM 1:1 y el sólido se aisló por filtración para aislar la 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (188 mg, 80% de rendimiento) en forma de un sólido blanco, como la sal de trihidrocloruro. LC-MS (ES) $m/z = 467,4 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,77, 8,34$ Hz, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (t, $J = 7,33$ Hz, 2H), 5,07 - 5,18 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 8,46$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,61 - 3,67 (m, 2H), 3,25 - 3,31 (m, 3H), 2,41 - 2,54 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s ancho, 2H).

10 Ejemplo 63

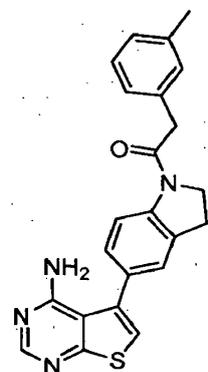
5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



- 15 A una disolución de 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (97 mg, 0,193 mmol) en DMF (3 ml) se añadió carbonato de cesio (188 mg, 0,578 mmol) y después yodometano (0,013 ml, 0,212 mmol). Después de 2 h la reacción se filtró y el filtrado se concentró y después se cargó en una columna de 10 g SNAP. La elución con gradiente de MeOH en DCM de 0 a 10% proporcionó la 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 43,2% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES) $m/z = 481,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 64

20 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

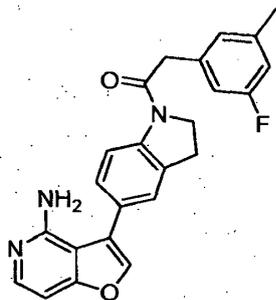


Una mezcla de 5-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (90 mg, 0,391 mmol) y 1-[(3-metilfenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (148 mg, 0,391 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml) se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. Se añadió el aducto de $PdCl_2(dppf)$

CH₂Cl₂ (15,97 mg, 0,020 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla acuosa se filtró, y el sólido en el filtro se purificó por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 100%) para proporcionar el producto deseado (119 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES) m/z = 401,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3 H), 3,22 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 4,23 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,04 - 7,16 (m, 3 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H).

Ejemplo 65

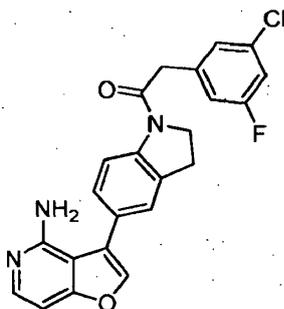
3-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina



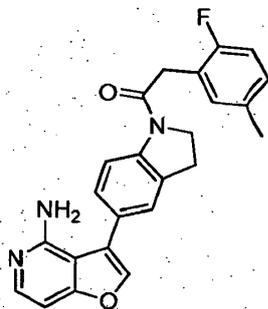
Una mezcla de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina (150 mg, 0,440 mmol), ácido 3-fluoro-5-metilfenilacético (78 mg, 0,464 mmol), HATU (184 mg, 0,484 mmol) y base de Hunig (0,31 ml, 1,775 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió agua (10 ml), la mezcla se agitó durante aproximadamente 4 horas, y el precipitado se recogió por filtración a vacío. El sólido se secó en el horno de vacío durante una noche para dar la 3-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (164 mg, 0,388 mmol, 88% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC/MS (ES) m/z = 402 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (s, 3 H), 3,24 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 4,24 (t, J = 8,59 Hz, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,90 - 7,00 (m, 4 H), 7,30 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

Ejemplo 66

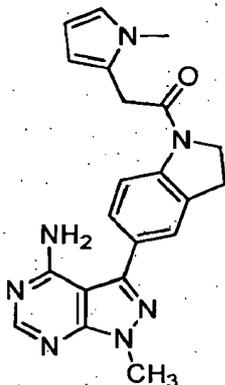
3-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina



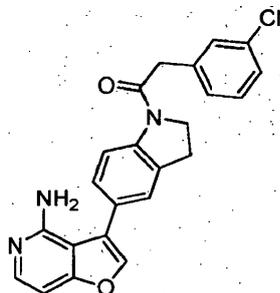
Una mezcla de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina (150 mg, 0,440 mmol), ácido 3-cloro-5-fluorofenilacético (89 mg, 0,472 mmol), HATU (184 mg, 0,484 mmol) y base de Hunig (0,31 ml, 1,775 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió agua (10 ml), la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora, y el precipitado se recogió por filtración a vacío. El sólido se secó en el horno de vacío durante una noche para dar la 3-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (176 mg, 0,396 mmol, 90% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LC/MS (ES) m/z = 422, 424 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,27 (t, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,26 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,93 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

Ejemplo 67**3-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina**

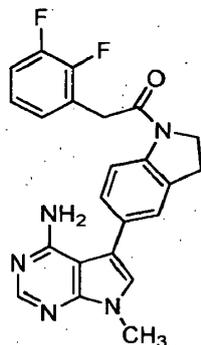
Una mezcla de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina (150 mg, 0,440 mmol), ácido 2-fluoro-5-metilfenilacético (78 mg, 0,464 mmol), HATU (185 mg, 0,487 mmol) y base de Hunig (0,31 ml, 1,775 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió agua (10 ml), la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora, y el precipitado se recogió por filtración a vacío. El sólido se secó en el horno de vacío durante una noche para dar la 3-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (174 mg, 0,412 mmol, 94% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LC/MS (ES) m/z = 402 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3 H), 3,27 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,29 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,93 (d, J = 6,06 Hz, 1 H), 7,03-7,18 (m, 3 H), 7,30 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,08 Hz, 1 H).

Ejemplo 68**1-Metil-3-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

Una disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,330 mmol), ácido (1-metil-1H-pirrol-2-il)acético (46 mg, 0,33 mmol), HATU (126 mg, 0,330 mmol), y DIEA (0,231 ml, 1,321 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS indicó una buena conversión, por lo que el producto bruto se vertió en agua y se agitó durante 30 minutos. El precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en la bomba durante 30 minutos. El producto bruto se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol en DCM al 0-10%) para proporcionar la 1-metil-3-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (57,9 mg, 0,149 mmol, 45,2% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) m/z = 388 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 3,86 - 3,90 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,21 - 4,32 (m, 2 H), 5,86 - 5,93 (m, 2 H), 6,66 - 6,71 (m, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,49 - 7,53 (m, 1 H), 8,13 - 8,22 (m, 1 H), 8,23 - 8,27 (m, 1 H). Nota: Los NH no se observan en el espectro de RMN.

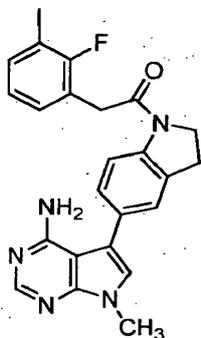
Ejemplo 69**3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina**

5 Una mezcla de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina (150 mg, 0,440 mmol), ácido 3-clorofenilacético (79 mg, 0,463 mmol), HATU (185 mg, 0,487 mmol) y base de Hunig (0,31 ml, 1,775 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió agua (10 ml), la mezcla se agitó durante aproximadamente 4 horas, y el precipitado se recogió por filtración a vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 24 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 25%-100% a lo largo de 30 minutos, después EtOAc durante 10 minutos) para dar la 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (126 mg, 0,296 mmol, 67,4% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) m/z = 404, 406 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 4,25 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,54 (s ancho, 2 H), 6,93 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,24 - 7,46 (m, 6 H), 7,86 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

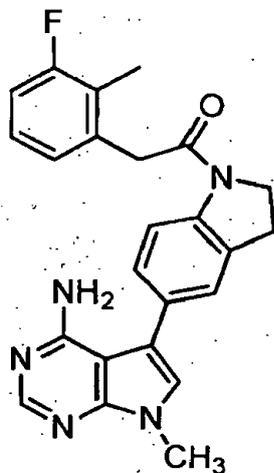
Ejemplo 70**5-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70,6 mg, 0,234 mmol), ácido (2,3-difluorofenil)acético (40,3 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,163 ml, 0,936 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanco. Se usó EtOAc (100 ml) para extraer el producto. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa, se secó con MgSO₄, y se evaporó hasta sequedad para dar un sólido blanquecino. El sólido se trató con ultrasonidos en agua (10 ml), después se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. Según la RMN, contenía 1 eq de DMF. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,30 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 7,17 - 7,24 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 8,08 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

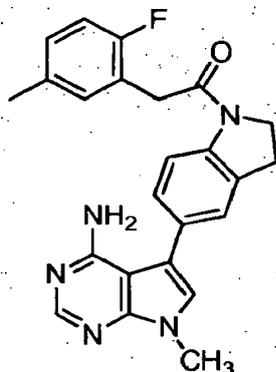
25

Ejemplo 71**5-{1-[(2-fluoro-3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

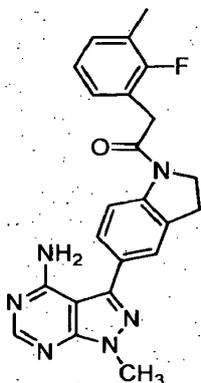
5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
 amina.HCl (70,6 mg, 0,234 mmol), ácido (2-fluoro-3-metilfenil)acético (39,3 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234
 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,163 ml, 0,936 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente
 toda la noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanco. El sólido se filtró y se secó para
 proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. Tenía 0,7 eq. de DMF según la RMN. ¹H
 10 RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,90 (s, 2 H), 4,27 (t, *J*=8,46 Hz, 2
 H), 7,07 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 8,09 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,14 (s,
 1 H).

Ejemplo 72**5-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

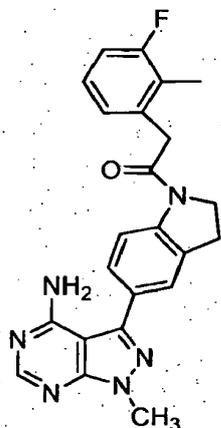
15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
 amina.HCl (70,5 mg, 0,234 mmol), ácido (3-fluoro-2-metilfenil)acético (39,3 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234
 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,163 ml, 0,934 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente
 toda la noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanco. El sólido se secó y se filtró para
 proporcionar 5-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (96
 20 mg) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (d, *J*=1,52 Hz, 3 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H),
 3,73 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 4,28 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,03 - 7,10 (m, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,25 (s,
 1 H), 7,32 (s, 1 H), 8,10 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 73**5-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (71,6 mg, 0,237 mmol), ácido (2-fluoro-5-metilfenil)acético (39,9 mg, 0,237 mmol), HATU (90 mg, 0,237 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,166 ml, 0,949 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanco. El sólido se filtró y se secó para proporcionar la 5-
10 {1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (85 mg) en forma de un sólido blanquecino. Tenía 0,8 eq. de DMF según la RMN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 3,25 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 4,27 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,09 - 7,16 (m, 3 H), 7,22 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 8,09 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

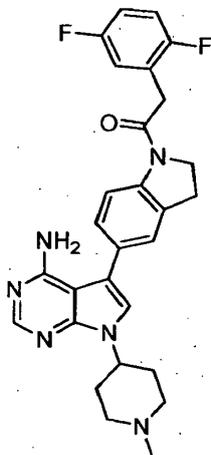
Ejemplo 74**3-{1-[(2-fluoro-3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

15 En un vial de 20 ml con tapón, a la 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (2-fluoro-3-metilfenil)acético (34,7 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar 3-
20 {1-[(2-fluoro-3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (71 mg) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,25 (d, *J*=1,52 Hz, 3 H), 3,24 - 3,32 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,30 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 8,16 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 75**3-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (70 mg, 0,206 mmol), ácido (3-fluoro-2-metilfenil)acético (34,7 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,144 ml, 0,825 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar el compuesto del título (73 mg) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (d, *J*=1,52 Hz, 3 H), 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,27 - 4,34 (m, 2 H), 7,04 - 7,11 (m, 2 H), 7,19 (d, *J*=6,32 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 8,16 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

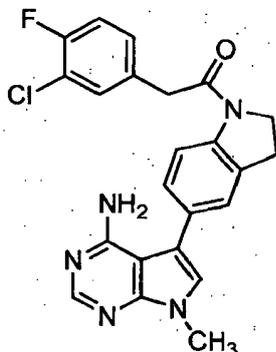
10

Ejemplo 76**5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

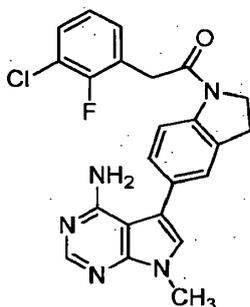
15 A la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (85 mg, 0,174 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y carbonato de cesio (170 mg, 0,522 mmol). Después se añadió a la mezcla yodometano (0,014 ml, 0,226 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción después se filtró usando el filtro de jeringa y el filtrado después se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y después se cargaron en una columna de 10 g Biotage SNAP. La elución con gradiente de MeOH en DCM de 0 a 10% a lo largo de 30 min proporcionó la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (16 mg, 0,032 mmol, 18,30% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) *m/z* = 503,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 4H), 4,56 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 8,46 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,27 (t, *J* = 8,46 Hz, 2H), 2,93 (s ancho, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,04 - 2,18 (m, 4H), 1,85 - 1,93 (m, 2H). No se observan los NH.

20

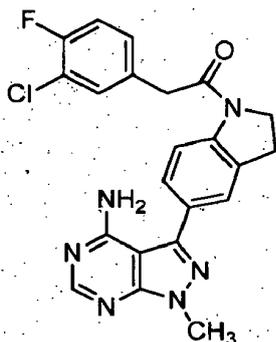
25

Ejemplo 77**5-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

- 5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (66 mg, 0,219 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)acético (41,2 mg, 0,219 mmol), HATU (83 mg, 0,219 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,153 ml, 0,875 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanco. El sólido se secó y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 4,24 (t, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,53 (dd, *J*=7,33, 2,02 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).
- 10

Ejemplo 78**5-{1-[(3-cloro-2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

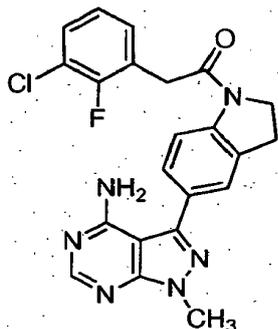
- 15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (66 mg, 0,219 mmol), ácido (3-cloro-2-fluorofenil)acético (41,2 mg, 0,219 mmol), HATU (83 mg, 0,219 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,153 ml, 0,875 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanco. El sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. Tenía 1 eq de DMF según la RMN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,27-3,29 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 4,26 - 4,33 (m, 2 H), 7,20 - 7,27 (m, 3 H), 7,33 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 8,08 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1H).
- 20

Ejemplo 79**3-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (64,6 mg, 0,190 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)acético (35,9 mg, 0,190 mmol), HATU (72,4 mg, 0,190 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,133 ml, 0,762 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 3,94 (s, 5 H), 4,26 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,33 (dd, *J*=4,93, 2,15 Hz, 1 H), 7,37 - 7,40 (m, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 8,18 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 80

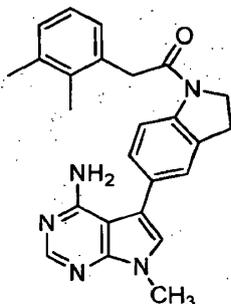
3-{1-[(3-cloro-2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



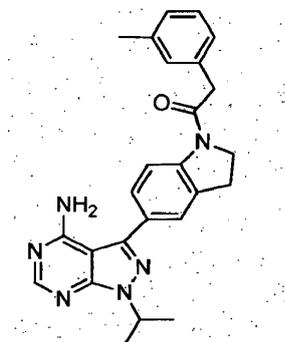
10
15 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (65,3 mg, 0,192 mmol), ácido (3-cloro-2-fluorofenil)acético (36,3 mg, 0,192 mmol), HATU (73,2 mg, 0,192 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,134 ml, 0,770 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. Tenía 0,75 eq. de DMF según la RMN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,25 - 3,31 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,32 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,33 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 8,14 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 81

5-{1-[(2,3-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



20
25 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (66 mg, 0,219 mmol), ácido (2,3-dimetilfenil)acético (35,9 mg, 0,219 mmol), HATU (83 mg, 0,219 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,153 ml, 0,875 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanco. El sólido se secó y se filtró para proporcionar el compuesto del título (78 mg) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,26 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 7,02 (d, *J*=6,82 Hz, 2 H), 7,05 - 7,09 (m, 1 H), 7,22 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 8,11 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 8,14(s, 1H).

Ejemplo 82**1-(1-metiletil)-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina****3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

- 5 A una disolución de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1000 mg, 7,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió NIS (1998 mg, 8,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y se añadieron disolución de NH₄OH (20 ml) y EtOH (20 ml). El sólido blanco precipitado se filtró y se secó para dar 1,24 g de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. LC/MS (ES) m/z = 261,9 [M+H]⁺.

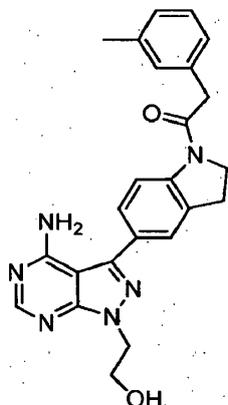
10 3-yodo-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 15 A la 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,766 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadió carbonato de cesio (300 mg, 0,919 mmol) seguido de 2-yodopropano (0,080 ml, 0,805 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a lo largo del fin de semana (3 días) a 80°C en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró para proporcionar la 3-yodo-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (160 mg) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 3.4.0 [M+H]⁺.

1-(1-metiletil)-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

- 20 Un tubo a presión de 25 ml se cargó con 3-yodo-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (70,9 mg, 0,234 mmol), 1-[(3-metilfenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (88 mg, 0,234 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (9,55 mg, 0,012 mmol), y bicarbonato de sodio (39,3 mg, 0,468 mmol) seguido de dioxano (8 ml) y agua (2 ml). La reacción se calentó a 120 ° C durante 40 min en el reactor de microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 100 ml, se aclaró con EtOAc, permaneciendo en el tubo la capa de agua y el sólido negro grasiento, se añadieron en total 100 ml de EtOAc a la mezcla. La disolución de EtOAc se evaporó a sequedad, y se volvió a disolver en CH₂Cl₂/MeOH (8 ml/2 ml). Se purificó por columna ultrarrápida con EtOAc/hexano al 25-100%, después MeOH/EtOAc al 0-10%, Si SF15-24 g, para proporcionar un sólido marrón. El sólido marrón se purificó más por recristalización en CH₃CN para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. LC/MS (ES) m/z = 427,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (d, J=6,82 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 4,23 (t, J=8,34 Hz, 2 H), 5,02 - 5,09 (m, 1 H), 7,07 - 7,14 (m, 3 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,44 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,20 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H).
- 30

Ejemplo 83

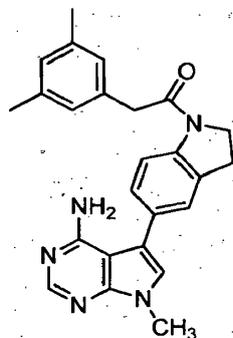
2-(4-amino-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol**2-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol**

- 5 A la 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,766 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadió carbonato de cesio (300 mg, 0,919 mmol) seguido de 2-bromoetanol (0,057 ml, 0,805 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a lo largo del fin de semana (3 días) a 80°C en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se trató con agua (~10 ml). La mezcla acuosa resultante se trató con ultrasonidos, y después se filtró. El sólido en el filtro se lavó con agua (2 x 10 ml) para proporcionar el 2-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol (128 mg) en forma de un sólido blanco después de secar. LC/MS (ES) m/z = 306,0 [M+H]⁺.

2-(4-amino-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol

- 15 En un tubo a presión de 25 ml se cargó 2-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol (63,8 mg, 0,209 mmol), 1-[(3-metilfenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (79 mg, 0,209 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (8,54 mg, 0,011 mmol) y bicarbonato de sodio (35,1 mg, 0,418 mmol) seguido de dioxano (8 ml) y agua (2 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 40 min en microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 100 ml, se aclaró con EtOAc, permaneciendo en el tubo la capa de agua y el sólido negro grasiento (se añadieron en total 100 ml de EtOAc a la mezcla). La disolución de EtOAc se concentró a sequedad, y se volvió a disolver en CH₂Cl₂/MeOH (8 ml/2 ml). Se purificó por columna ultrarrápida con EtOAc/hexano al 25-100%, después MeOH/EtOAc al 0-10%, Si SF15-24 g, para proporcionar un sólido marrón. El sólido marrón se purificó más por recristalización en CH₃CN para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. LC/MS (ES) m/z = 429,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,24 (s, 2 H), 3,80 - 3,88 (m, 4 H), 4,19 - 4,27 (m, 2 H), 4,37 (t, J=5,81 Hz, 2 H), 4,89 (t, J=5,68 Hz, 1 H), 7,07 - 7,14 (m, 3 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,45 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,21 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H).

Ejemplo 84

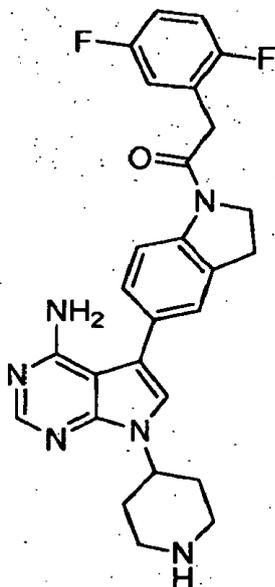
5-{1-[(3,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 30 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (66 mg, 0,129 mmol), ácido (3,5-dimetilfenil)acético (35,9 mg, 0,219 mmol), HATU (83 mg, 0,219 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,153 ml, 0,875 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanco. El sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) m/z = 412,4 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

2,26 (s, 6 H), 3,20 (t, $J=8,46$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,77 (s, 2 H), 4,19 (t, $J=8,46$ Hz, 2 H), 6,87 - 6,94 (m, 3 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 8,14 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 85

5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



5

4-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una disolución de 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (214 mg, 0,921 mmol), 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (556 mg, 2,76 mmol) y trifenilfosfina (483 mg, 1,841 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió gota a gota DEAD (0,291 ml, 1,841 mmol). La disolución se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 2 h la reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el 4-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (330 mg, 86% de rendimiento) en forma de un sólido blanco

10

4-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Al 4-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (313 mg, 0,753 mmol) se añadió hidróxido amónico (2 ml, 51,4 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml) en un vial de microondas de 5 ml y se calentó en un microondas durante 20 min a 100°C. Después de 35 min en total la reacción se había completado. La reacción se concentró para dar el 4-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (336 mg), que se usó sin más purificación.

15

4-(4-amino-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

20

El 4-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (138 mg, 0,348 mmol) y 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (167 mg, 0,418 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (5 ml) y después se añadió disolución saturada de NaHCO_3 (2 ml). Después la mezcla se burbujeó con N_2 gaseoso durante 10 min y después se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (40,2 mg, 0,035 mmol) y después la mezcla se burbujeó durante 5 minutos adicionales. Después, la reacción se tapó y se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar y después se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para aislar un aceite de color ámbar. Después el aceite se purificó en una columna de 25 g Biotage SNAP acondicionada con hexano y eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM de 0 a 10% durante 30 minutos para dar el 4-(4-amino-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (160 mg, 0,272 mmol, 78% de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. LC/MS (ES) $m/z = 589,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

30

5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Al 4-(4-amino-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (180 mg, 0,306 mmol) se añadió HCl (4 ml, 16,00 mmol) 4 M en dioxano. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró, después se diluyó con éter dietílico y se filtró para aislar la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-

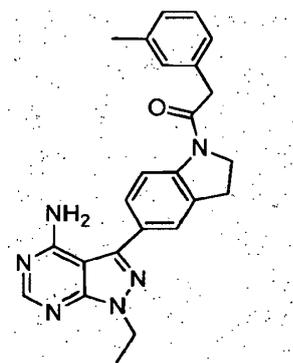
35

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (140 mg, 0,249 mmol, 82% de rendimiento) como la sal de dihidrocloruro, en forma de un sólido amarillo claro. LC/MS (ES) $m/z = 489,0 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,04 - 7,20 (m, 3H), 5,08 - 5,18 (m, 1H), 4,36 (t, $J = 8,46$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (d, $J = 13,89$ Hz, 2H), 3,36 - 3,40 (m, 2H), 2,41 - 2,53 (m, 2H), 2,37 (d, 2H).

5

Ejemplo 86

1-etil-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



1-etil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

10 A la 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,766 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se añadió carbonato de cesio (300 mg, 0,919 mmol) seguido de yodoetano (0,065 ml, 0,805 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a lo largo del fin de semana (3 días) a 80°C en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (gradiente: de CH₂Cl₂ al 100% a CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 90:10:1) proporcionó la 1-etil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (115 mg) en forma de un sólido blanco.

15

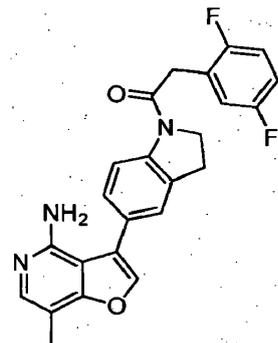
1-etil-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Un tubo de presión de microondas de 25 ml se cargó con 1-etil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (105 mg, 0,363 mmol), 1-[(3-metilfenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (137 mg, 0,363 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (14,83 mg, 0,018 mmol), y bicarbonato de sodio (61,0 mg, 0,726 mmol) seguido de dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 100 ml, se aclaró con EtOAc, permaneciendo en el tubo la capa de agua y el sólido negro grasiento (se añadieron en total 50 ml de EtOAc a la mezcla). La disolución de EtOAc se evaporó a sequedad, y se volvió a disolver en CH₂Cl₂/MeOH (4 ml/1 ml). Se purificó por columna ultrarrápida con EtOAc/hexano al 25-100%, después MeOH/EtOAc al 0-10% (cartucho de Analogix Si SF15-24 g), para proporcionar un sólido marrón. El sólido marrón se purificó más por recristalización en CH₃CN para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. LC/MS (ES) $m/z = 413,3 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1,41 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 4,23 (t, $J=8,46$ Hz, 2 H), 4,32 - 4,40 (m, 2 H), 7,07 - 7,14 (m, 3 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,44 - 7,46 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,21 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

30

Ejemplo 87

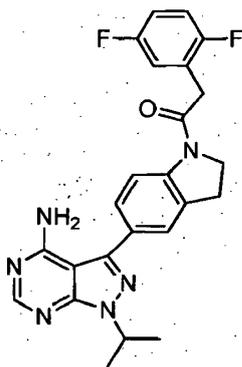
3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metilfuro[3,2-c]piridin-4-amina



Una mezcla de 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-amina (253 mg, 0,476 mmol), trimetilboroxina (0,07 ml, 0,502 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19 mg, 0,023 mmol) y K₂CO₃ (197 mg, 1,425 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después el vial se tapó y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 h. El análisis de LCMS mostró una mezcla de material de partida (20%), producto deseado (36%), y el subproducto desyodado (40%). La mezcla se filtró, aclarando con EtOAc (aproximadamente 35 ml). El filtrado se lavó con agua (1 × 25 ml) y salmuera (1 × 25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La recuperación era bastante pequeña (<200 mg), por los que las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con cloruro de metileno (3 × 25 ml), y los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se combinaron con la capa de EtOAc del tratamiento previo y se concentraron a vacío (masa total >200 mg). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, C18, gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1%, de 25% a 45%, 8 minutos). Las fracciones con producto se concentraron, se recogieron en MeOH, y se pasaron a través de un cartucho de PL-HCO₃. El filtrado se concentró a vacío, se trituró con éter dietílico, y se secó en el horno de vacío durante una noche. El análisis de RMN indicaba que el compuesto todavía era una sal de TFA, y presentaba una impureza. El sólido se recogió en DCM (5 ml) y se vertió en disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 × 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 12 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 50%-100% a lo largo de 7,5 minutos, EtOAc durante 2,5 minutos, después gradiente de MeOH en EtOAc al 0-5% a lo largo de 10 minutos) para dar la 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metilfuro[3,2-c]piridin-4-amina (29 mg, 0,066 mmol, 13,79% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 420 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3 H), 3,28 (t, J = 8,21 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,30 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,14 - 7,34 (m, 4 H), 7,41 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

Ejemplo 88

3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

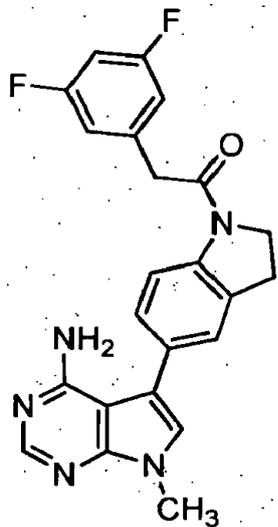


Un tubo de presión de 25 ml se cargó con 3-yodo-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (70,9 mg, 0,234 mmol), 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (93 mg, 0,234 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (9,55 mg, 0,012 mmol), y bicarbonato de sodio (39,3 mg, 0,468 mmol) seguido de dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó a 120 ° C durante 40 min en el reactor de microondas. El análisis de LCMS mostró la conversión incompleta. La reacción se calentó en el microondas a 120 ° C durante 1 hora más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 100 ml, se aclaró con EtOAc, permaneciendo en el tubo la capa de agua y el sólido negro grasiento (se añadieron en total 100 ml de EtOAc a la mezcla). La disolución de EtOAc se evaporó a sequedad, y se volvió a disolver en CH₂Cl₂/MeOH (8 ml/2 ml). Se purificó por columna ultrarrápida con EtOAc/hexano al 25-100%, después MeOH/EtOAc al 0-10%, Analogix Si SF15-24 g, para proporcionar un sólido marrón. El sólido marrón se purificó más por recristalización en CH₃CN para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. LC/MS (ES) m/z = 449,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (d, J=6,82 Hz, 6 H), 3,27 - 3,33 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,31 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 5,06 (t, J=6,82 Hz, 1 H), 7,18 - 7,21 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 2 H), 7,44 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 8,15 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H).

40

Ejemplo 89

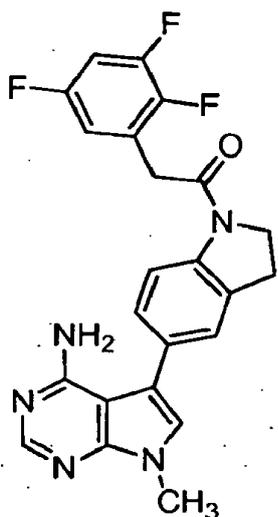
5-{1-[(3,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirazolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (150 mg, 0,443 mmol), ácido (3,5-difluorofenil)acético (76 mg, 0,443 mmol), HATU (169 mg, 0,443 mmol), DIEA (0,310 ml, 1,774 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS indicaba la conversión parcial, con una mezcla de material de partida, el producto deseado y material bisacilado, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y el residuo se lavó con agua (10 ml), y se secó en la bomba durante 1 hora. El sólido beige se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol en DCM al 0-10%, columna de 12 g) para proporcionar un sólido amarillo pálido que mostraba presencia de material bisacilado. El producto se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 100% - MeOH en EtOAc al 10%, después MeOH en DCM al 10%, columna de 24 g) para proporcionar la 5-{1-[(3,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (92 mg, 49,5% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) m/z = 420 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 4,24 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 6,04 (s ancho, 2 H), 7,06 (d, J = 6,57 Hz, 2 H), 7,14 (t, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 8,07 - 8,21 (m, 2 H).

Ejemplo 90

7-metil-5-{1-[(2,3,5-trifluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

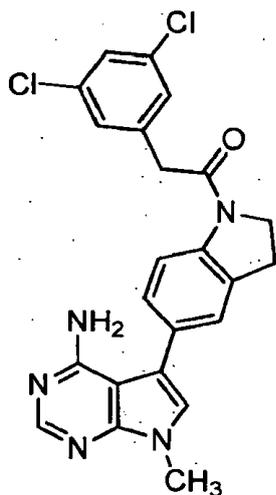


Una disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (150 mg, 0,443 mmol), ácido (2,3,5-trifluorofenil)acético, HATU (169 mg, 0,443 mmol), DIEA (0,310 ml, 1,774 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS (62-A1-ON) indicaba la conversión parcial, con una mezcla de material de partida, el producto deseado y material bisacilado, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y el residuo se lavó con agua (10 ml), y se secó

en la bomba durante 1 hora. El sólido beige se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol en DCM al 0-10%, columna de 12 g) para proporcionar un sólido amarillo pálido que mostraba presencia de material bisacilado. El producto se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 100% - MeOH en EtOAc al 10%, después MeOH en DCM al 10%, columna de 12 g) para proporcionar la 7-metil-5-{1-[(2,3,5-trifluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (102 mg, 52,6% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) m/z = 438 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz): δ 3,28 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,29 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,08 (s ancho, 2 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 1 H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 91

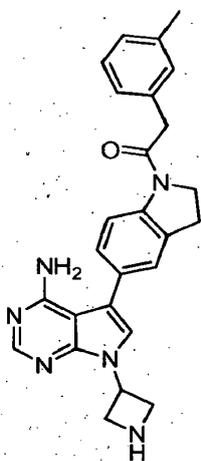
10 5-{1-[(3,5-diclorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina 2HCl (250 mg, 0,739 mmol), 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (250 mg, 0,739 mmol), HATU (281 mg, 0,739 mmol), DIEA (0,516 ml, 2,96 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS indicaba una buena conversión, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), tras lo cual se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con agua (10 ml) y se secó en la bomba durante 1 hora. El sólido verde pálido residual se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (de EtOAc al 100% a MeOH en EtOAc al 10%, columna de 12 g) para proporcionar la 5-{1-[(3,5-diclorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (285 mg, 85% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) m/z = 452, 454 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 4,24 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,25 - 5,87 (s ancho, 2 H), 7,28 - 7,20 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 92

7-(3-azetidil)-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



25

3-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una disolución de 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (400 mg, 1,721 mmol), 3-hidroxi-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (894 mg, 5,16 mmol) y trifetilfosfina (903 mg, 3,44 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió gota a gota DEAD (545 μ l, 3,44 mmol). La disolución se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 1 h se observaba 10% de producto de la reacción y la reacción se calentó a 60°C. Después de 1 h se observaba 80% de producto deseado. Se añadieron 100 mg adicionales de la 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y se continuó calentando. La reacción se concentró, después se cargó en una columna de 25 g SNAP con gradiente de EtOAc en hexano de 0 a 35% a lo largo de 30 minutos para dar el 3-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (624 mg, 94% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) m/z = 386,9, 389,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 5,53 - 5,62 (m, 1H), 4,33 (d, J = 8,34 Hz, 4H), 1,43 (s, 9H).

3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

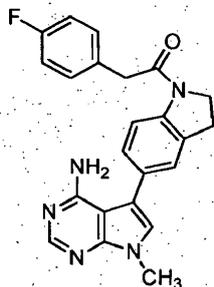
Al 3-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (690 mg, 1,780 mmol) se añadió hidróxido amónico (69,3 μ l, 1,780 mmol) en un vial de microondas de 20 ml. El vial tapado se calentó a 100°C durante un total de 2 h en el reactor de microondas. La reacción se comprobó cada 0,5 h. Se observó solo 15% del producto deseado. La reacción se filtró. Al sólido se añadió NH₄OH (4 ml) en un vial de microondas de 20 ml y el vial se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 24 h. Se observó 80% de producto en la reacción. Se añadió 1 ml adicional de NH₄OH y se continuó calentando durante una noche. La reacción se filtró y se lavó para dar el 3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (538 mg) con 78% de pureza. LC-MS(ES) m/z = 368,2, 370,2 [M+H]⁺.

3-(4-amino-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

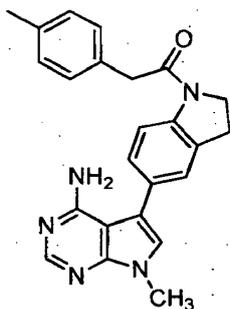
Al 3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,543 mmol) y 1-[(3-metilfenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (246 mg, 0,652 mmol) disueltos en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (2 ml). Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 10 minutos, después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (62,8 mg, 0,054 mmol) y después se burbujeó durante 5 minutos adicionales. Después la reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color ámbar. Después el aceite se purificó en una columna de 25 g Biotage SNAP acondicionada con hexano usando un gradiente de MeOH en DCM de 0 a 10% durante 30 minutos para aislar el 3-(4-amino-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (197 mg, 0,366 mmol, 67,3% de rendimiento) en forma de un sólido ámbar. LC-MS(ES) m/z = 539,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 - 8,18 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 3H), 5,76 (s, 1H), 5,46 - 5,56 (m, 1H), 4,33 (d, J = 8,08 Hz, 4H), 4,21 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,22 (t, J = 8,21 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

7-(3-azetidini)-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

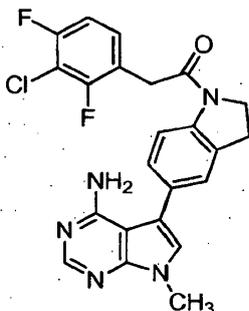
Al 3-(4-amino-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (198 mg, 0,368 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (4 ml, 16,00 mmol). El material de partida queda aceitoso fuera de la disolución e incluso calentando a 50°C durante la noche no se produjo conversión. Después la reacción se concentró y se añadieron DCM (4 ml) y TFA (2 ml). El material de partida se disolvió en la disolución y después de 1 h la reacción se completó. La reacción se concentró, después se diluyó con EtOAc (20 ml) y después se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃. Apareció un precipitado en la disolución y la mezcla se extrajo con una mezcla de alcohol isopropílico al 20% en DCM (3x50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 1 ml de DMF y después se cargó en una columna de 10 g Biotage con DCM en mezcla de DCM:MeOH:1NH₄OH 95:5:1, de 0 a 100% durante 15 min, después mezcla de DCM:MeOH:1NH₄OH 95:5:1 al 100% durante 15 minutos para aislar la 7-(3-azetidini)-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (103 mg, 0,235 mmol, 63,9% de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LC-MS(ES) m/z = 439,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 3H), 6,09 (s ancho, 2H), 5,50 (t, J = 7,45 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 8,34 Hz, 2H), 3,91 - 3,96 (m, 2H), 3,78 - 3,85 (m, 4H), 3,18 - 3,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 93**5-{1-[(4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

5 En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70 mg, 0,232 mmol), ácido (4-fluorofenil)acético (37,5 mg, 0,244 mmol), y HATU (93 mg, 0,244 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,162 ml, 0,928 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 402,3 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,23 (t, $J=8,34$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 4,23 (t, $J=8,46$ Hz, 2 H), 7,15 - 7,20 (m, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 3 H), 8,13 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 94**7-metil-5-{1-[(4-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

15 En un vial de 20 ml con tapón, a una disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70 mg, 0,232 mmol), ácido (4-metilfenil)acético (36,6 mg, 0,244 mmol), y HATU (93 mg, 0,244 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,162 ml, 0,928 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 598,3 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 3,20 (t, $J=8,34$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 4,15 - 4,23 (m, 2 H), 7,15 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H), 7,20 (d, $J=8,08$ Hz, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 8,14 (s, 2 H).

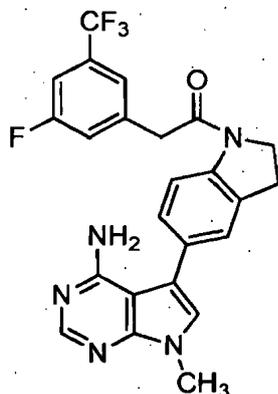
Ejemplo 95**5-{1-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

25 En un vial de 20 ml con tapón, a una disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70 mg, 0,232 mmol), ácido (3-cloro-2,4-difluorofenil)acético (47,9 mg, 0,232 mmol), y HATU (93 mg, 0,244 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,162 ml, 0,928 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 ml)

y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 454,3$ $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 4,26 - 4,33 (m, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,40 (dd, $J=8,34, 6,32$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

5 Ejemplo 96

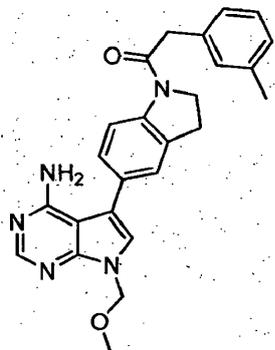
5-(1-([3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una suspensión de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina 2HCl (1,80 mg, 5,32 mmol, 1 equiv) y HATU (2,23 mg, 5,85 mmol, 1,1 equiv) en 18 ml de DMF se añadió DIEA (2,97 ml, 17,03 mmol, 3,2 equiv) en una porción. La mezcla se transformó en una disolución transparente parduzca clara, y se enfrió en un baño de hielo. A esta disolución agitada se añadió ácido [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]acético (1,18, 5,32 mmol, 1 equiv) en porciones como sólido a lo largo de un periodo de 1 h. Después de completar la adición del ácido, se quitó el baño de enfriamiento. Después de 30 min, la mezcla se convirtió en una textura lechosa. Después de 1,5 h más, la mezcla se vertió en 200 ml de agua helada para dar una suspensión, que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y éter dietílico, y después se secó con sistema de vacío de laboratorio a temperatura ambiente durante 18 horas. Este material se disolvió en MeOH en DCM al 10%, y se absorbió en 3 cartuchos de gel de sílice de carga en seco (en porciones aproximadamente iguales). La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice Analogix SF40-80 g usando elución con gradiente de A al 1% a A en $CHCl_3$ al 60% (A era una mezcla de $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 3200/800/80). El producto deseado eluyó en A al 23-28 %. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto en forma de un residuo blanco. Las fracciones impuras que salían en el frente (A al 21-22%) se combinaron y el residuo (el análisis de LCMS mostró la presencia de una impureza no polar) se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice de Analogix SF25-60 g usando elución con gradiente de A en EtOAc al 1% a A al 75% (A era una mezcla de MeOH en EtOAc al 20%). El producto deseado eluyó en A al 59-75%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío para proporcionar producto adicional, que se combinó con la muestra pura anterior y se disolvió en 70 ml de MeOH en DCM al 10%, seguido de filtración. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se recogió en 40 ml de MeOH en DCM al 10%. La mezcla se concentró a vacío hasta aproximadamente 10 ml. La suspensión se diluyó con 20 ml de MTBE, y después se concentró a vacío hasta la mitad del volumen. La mezcla se diluyó de nuevo con 20 ml de MTBE. Se filtró la suspensión resultante. La torta de filtración se lavó con MTBE (3x 15 ml). Después los sólidos se secaron a vacío a 65°C durante 48 h para proporcionar la 5-(1-([3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2,026 g) en forma de sólidos blancos. LC-MS (ES) $m/z = 470$ $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,26 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 4,27 (t, $J=8,5$ Hz, 2 H), 5,91 - 6,26 (s ancho, 1,4 H), 7,23 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,51 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 97

7-[(metiloxi)metil]-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



5-bromo-7-[(metiloxi)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

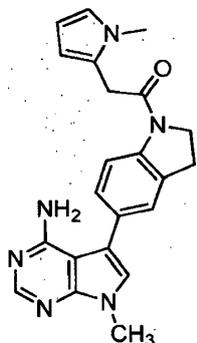
- 5 La 5-bromo-4-cloro-7-[(metiloxi)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,723 mmol) se transfirió a un vial de microondas de 5 ml y después se añadió hidróxido amónico (1,5 ml, 38,5 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 30 minutos. El sólido se aisló por filtración y se secó para dar la 5-bromo-7-[(metiloxi)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (132 mg, 71,0% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES) m/z = 257,0, 259,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 6,81 (s ancho, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,21 (s, 3H).

7-[(metiloxi)metil]-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 15 A la 5-bromo-7-[(metiloxi)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (65 mg, 0,253 mmol) y 1-[(3-metilfenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (114 mg, 0,303 mmol) disueltos en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (1 ml). Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 10 minutos, después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (29,2 mg, 0,025 mmol) y después se burbujeó durante 5 minutos adicionales. Después la reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla se enfrió, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color ámbar. Después el aceite se purificó en una columna de 10 g Biotage SNAP acondicionada con hexano usando un gradiente de MeOH en DCM de 0 a 10% durante 30 minutos para aislar la 7-[(metiloxi)metil]-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (36 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES) m/z = 428,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 7,33, 14,65 Hz, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 3H), 6,15 (s ancho, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,19 - 3,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 98

7-metil-5-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

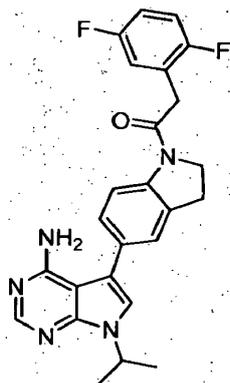


- 30 Una disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (250 mg, 0,739 mmol), 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (250 mg, 0,739 mmol), HATU (281 mg, 0,739 mmol), DIEA (0,516 ml, 2,96 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua y se agitó durante 30 min. El precipitado gris se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó durante una hora en la bomba. El residuo se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en DCM al 0-10%, columna de 24 g) para proporcionar la 7-metil-5-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (128 mg, 44,8% de rendimiento) en forma de un sólido

blanco. LC-MS(ES) $m/z = 387 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,23 (t, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,86 (s, 2 H), 4,25 (t, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 5,84 - 5,94 (m, 2 H), 5,94 - 6,32 (m, 2 H), 6,68 (t, $J = 2,15$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,29 (m, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 8,08 - 8,20 (m, 2 H). Se obtuvo una cosecha adicional de material de los cristales obtenidos en el filtrado después de reposar durante la noche. El líquido se filtró y el residuo se lavó con agua y se secó en la bomba para dar una segunda cosecha de 7-metil-5-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (65 mg, 22,76% de rendimiento) en forma de un sólido beige.

Ejemplo 99

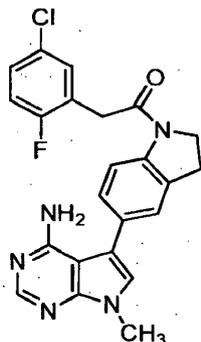
5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1-metyletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A la 5-bromo-7-(1-metyletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,392 mmol) y 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (188 mg, 0,470 mmol) se añadió 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 ml) en un vial de 5 ml con cierre hermético. La mezcla después se burbujeó con N_2 durante 10 minutos, después se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (45,3 mg, 0,039 mmol) y se burbujeó durante 5 minutos adicionales. Después se tapó y se calentó a $100^\circ C$ durante una noche. Después la reacción se comprobó por análisis de LCMS y quedaba 10% del material de partida bromuro. Se añadieron 50 mg del éster borónico, y la reacción se tapó y se calentó a $100^\circ C$ durante 5 h adicionales. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Después el aceite residual se diluyó con DMSO (3 ml) y después se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/ H_2O al 28%, TFA al 0,1% a ACN/ H_2O al 53%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de $NaHCO_3$ y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El producto se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y se liofilizó para aislar la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1-metyletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (76 mg), 43,3% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) $m/z = 448,4 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1 H), 7,14 - 7,30 (m, 4H), 6,08 (s ancho, 2H), 4,97 (quin, $J = 6,76$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 8,46$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,27 (t, $J = 8,46$ Hz, 2H), 1,46 (d, $J = 6,82$ Hz, 6H).

Ejemplo 100

5-{1-[(5-cloro-2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

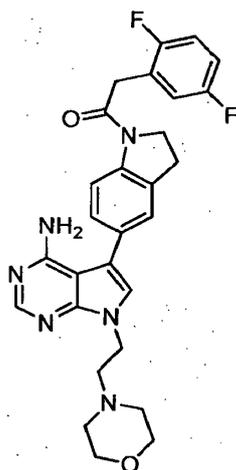


En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70 mg, 0,232 mmol), ácido (5-cloro-2-fluorofenil)acético (44,2 mg, 0,234 mmol) y HATU (89 mg, 0,234 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,162 ml, 0,928 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La

reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 436,4$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 4,25 - 4,32 (m, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,47 (dd, $J=6,32, 2,78$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 101

5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



10 5-bromo-4-cloro-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A la 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,860 mmol), 2-(4-morfolinil)etanol (0,316 ml, 2,58 mmol) y trifetilfosfina (451 mg, 1,721 mmol) se añadió tetrahidrofurano (THF) (5 ml). Después, se añadió gota a gota a la reacción DEAD (0,272 ml, 1,721 mmol). La disolución después se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente. La reacción después se concentró y se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Después el residuo bruto amarillo se cargó en una columna de 25 g Biotage SNAP y se purificó con gradiente de MeOH en DCM de 0 a 8% a lo largo de 30 minutos para proporcionar la 5-bromo-4-cloro-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (245 mg, 82% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS(ES) $m/z = 347,2$ $[M+H]^+$ 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 4,39 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 4,29$ Hz, 4H), 2,71 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 2,42 (s ancho, 4H).

5-bromo-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A la 5-bromo-4-cloro-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (240 mg, 0,694 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético se añadió hidróxido amónico (1,5 ml, 38,5 mmol). El vial de reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se enfrió y se formó un sólido. El sólido se aisló por filtración y el sólido se lavó con NH_4OH . El sólido se secó al aire para aislar el producto deseado, la 5-bromo-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (154 mg, 68,0% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 326,1$ $[M+H]^+$ 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8,10 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,69 (s ancho, 2H), 4,22 (t, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 4,42$ Hz, 4H), 2,65 (t, $J = 6,44$ Hz, 2H), 2,41 (d, $J = 4,04$ Hz, 4H).

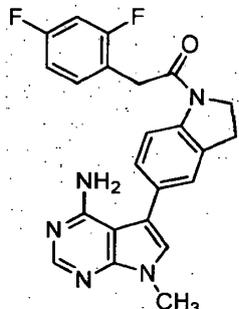
5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A la 5-bromo-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,307 mmol), 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (159 mg, 0,399 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 ml). Después la mezcla se burbujó con N_2 gaseoso durante 10 minutos y después se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (35,4 mg, 0,031 mmol). La mezcla se burbujó de nuevo con N_2 gaseoso durante 5 minutos, después se tapó y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (3 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Después el residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/ H_2O al 7%, TFA al 0,1% a ACN/ H_2O al 32%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de $NaHCO_3$ y después se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron combinados con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Después se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y

se liofilizó para aislar la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (76 mg, 47,8% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) $m/z = 519,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 102

5-{1-[(2,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



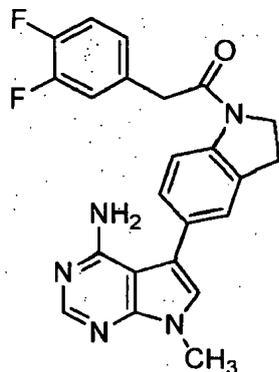
5

En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (71 mg, 0,235 mmol), ácido (2,4-difluorofenil)acético (40,9 mg, 0,238 mmol), y HATU (90 mg, 0,238 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,164 ml, 0,941 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 420,4 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,26 (t, $J=8,34$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 4,28 (t, $J=8,46$ Hz, 2 H), 7,08 - 7,09 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,33 (s, 1 H), 7,40 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

10

Ejemplo 103

5-{1-[(3,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

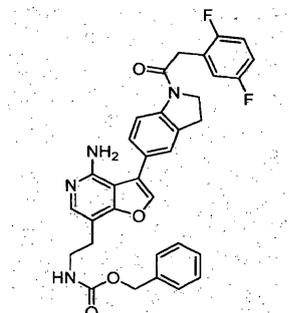


15

En un vial de 20 ml con tapón, a la disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.HCl (70 mg, 0,232 mmol), ácido (3,4-difluorofenil)acético (39,9 mg, 0,232 mmol), y HATU (89 mg, 0,234 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,162 ml, 0,928 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 420,4 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,91 (s, 2 H), 4,24 (t, $J=8,21$ Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 8,12 - 8,15 (m, 2 H).

20

Ejemplo 104

[2-(4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-7-il)etil]carbamato de fenilmetilo5 **(3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)**

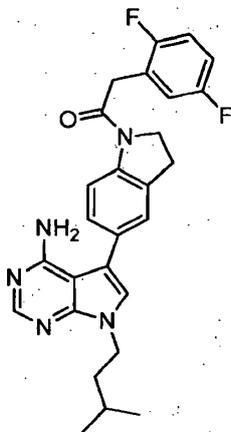
Una mezcla de 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-amina (1,652 g, 2,488 mmol), Boc₂O (4,06 ml, 17,48 mmol), trietilamina (2,42 ml, 17,46 mmol), y DMAP (0,017 g, 0,139 mmol) en diclorometano (DCM) (25 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. El análisis de LCMS indicaba solo aproximadamente 50% de conversión, por lo que se añadió otra porción de Boc₂O (4,06 ml, 17,48 mmol), y se continuó la agitación durante 3 días (fin de semana). Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 90 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 5%-30% a lo largo de 50 minutos) para dar el (3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (749 mg, 1,024 mmol, 41,2% de rendimiento) en forma de una espuma amarilla. LC/MS (ES) m/z = 732 [M+H]⁺.

{3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-({(fenilmetil)oxi}carbonil)amino]etil]furo[3,2-c]piridin-4-il}imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)

Una mezcla de (3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (302 mg, 0,413 mmol), bencil-N-[2-(trifluoroboranuidil)etil]carbamato de potasio (90 mg, 0,316 mmol), acetato de paladio(II) (9 mg, 0,040 mmol), RuPhos (38 mg, 0,081 mmol), y carbonato de cesio (403 mg, 1,237 mmol) en tolueno (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después el vial de 25 ml se tapó y se agitó enérgicamente a 95°C durante 16 horas. El análisis de LCMS mostró el consumo completo del material de partida y una buena conversión en el producto deseado, junto con un pico del 23% correspondiente al subproducto desyodado. Se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (15 ml), y se lavó con una mezcla de agua (5 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (15 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 × 15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 40 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 5%-70% a lo largo de 55 minutos) para dar el {3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-({(fenilmetil)oxi}carbonil)amino]etil]furo[3,2-c]piridin-4-il}imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (149 mg, 0,190 mmol, 46,1% de rendimiento) en forma de una espuma blanquecina. LC/MS (ES) m/z = 783,9 [M+H]⁺.

[2-(4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-7-il)etil]carbamato de fenilmetilo

Una mezcla de {3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-({(fenilmetil)oxi}carbonil)amino]etil]furo[3,2-c]piridin-4-il}imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (149 mg, 0,190 mmol) y HCl 4,0 M en dioxano (2,0 ml, 8,00 mmol) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Después la mezcla de reacción bruta concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente una vez con acetonitrilo. El residuo se recogió en DCM y se pasó a través de un cartucho de resina MP PL-HCO3 MP, aclarando con más DCM. Después el filtrado se concentró a vacío para dar la base libre del [2-(4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-7-il)etil]carbamato de fenilmetilo (105 mg, 0,162 mmol, 85% de rendimiento) en forma de una espuma blanquecina (pureza calculada de 90%). LC/MS (ES) m/z = 583,6 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,86 (t, J = 7,07 Hz, 2 H), 3,22 - 3,34 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 4,31 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,14 - 7,44 (m, 12 H), 7,68 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

Ejemplo 105**5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-metilbutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina****5-bromo-7-(3-metilbutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

- 5 A la 5-bromo-4-cloro-7-(3-metilbutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (210 mg, 0,694 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético se añadió hidróxido amónico (1,5 ml, 38,5 mmol). Después la mezcla se tapó y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se enfrió y se formó un precipitado. El sólido se aisló por filtración y se secó al aire para aislar la 5-bromo-7-(3-metilbutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (191 mg, 0,675 mmol, 97% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. Para 50-A1: LC/MS (ES) m/z = 283,2, 285,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,10 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,70 (s ancho, 2H), 4,12 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 1,64 (q, J = 6,99 Hz, 2H), 1,44 (ddd, J = 6,69, 6,82, 13,26 Hz, 1 H), 0,90 (d, J = 6,57 Hz, 6H).

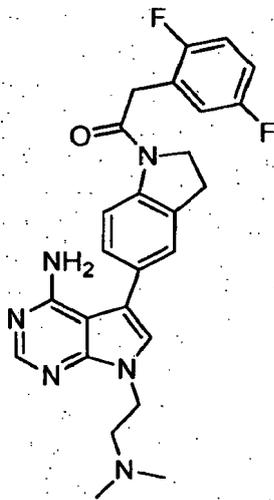
1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol

- 15 En un tubo con cierre hermético, al 5-bromo-1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (3,5 g, 9,94 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,03 g, 11,93 mmol) y acetato de potasio (2,93 g, 29,8 mmol) se añadió 1,4-dioxano (15 ml) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió el aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,406 g, 0,497 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 100°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió acetato de etilo (300 ml) sobre la mezcla, se agitó, y después se filtró. El filtrado se vertió en un embudo de separación. Se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por Analogix sílice Si90, gradiente de EtOAc/hexano al 0-40% proporcionó el 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido blanco (2,01 g). LC-MS(ES) m/z = 400,3 [M+H]⁺.

5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-metilbutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 25 A la 5-bromo-7-(3-metilbutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (113 mg, 0,399 mmol) y 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (207 mg, 0,519 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético se añadió 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 ml). Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 10 minutos y después se añadió Pd(PPh₃)₄ (46,1 mg, 0,040 mmol). La mezcla se burbujeó de nuevo con N₂ gaseoso durante 5 minutos, después se tapó y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (3 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite de color ámbar resultante se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 30%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 55%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se añadió a disolución saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron combinados con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y se liofilizó para dar la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-metilbutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (58 mg, 30,6% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. Para 50-A1: LC/MS (ES) m/z = 476,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 4H), 6,06 (s ancho, 2H), 4,29 (t, J = 8,34 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,27 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 1,69 (q, J = 7,07 Hz, 2H), 1,44 - 1,56 (m, 1 H), 0,93 (d, J = 6,57 Hz, 6H).

Ejemplo 106

5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(dimetilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**5 [2-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]dimetilamina**

A una disolución de 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,860 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (230 mg, 2,58 mmol) y trifetilfosfina (451 mg, 1,721 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió gota a gota DEAD (0,272 ml, 1,721 mmol). La disolución se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 2 h la reacción se concentró, después se cargó en una columna de 25 g Biotage SNAP y se eluyó con gradiente de MeOH en DCM de 0 a 8% a lo largo de 30 minutos para dar la [2-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]dimetilamina (175 mg, 67,0% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 303,1, 305,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,36 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H).

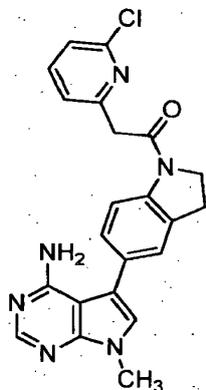
5-bromo-7-[2-(dimetilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A la [2-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]dimetilamina (175 mg, 0,576 mmol) se añadió hidróxido amónico (22,45 µl, 0,576 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético. Después el vial se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un aceite marrón claro de la 5-bromo-7-[2-(dimetilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (190 mg, 0,669 mmol, 116% de rendimiento), que se usó sin más purificación. LC/MS (ES) m/z = 284,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,82 (s ancho, 2H), 4,48 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,41 (s ancho, 2H), 2,71 (s, 6H).

20 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(dimetilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A la 5-bromo-7-[2-(dimetilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,352 mmol), 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (183 mg, 0,457 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 ml). Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 10 minutos y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (40,7 mg, 0,035 mmol). La mezcla se burbujeó de nuevo con N₂ gaseoso durante 5 minutos, después se tapó y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (3 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite de color ámbar resultante se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 7%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 37%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se añadió a disolución saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron combinados con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y se liofilizó para dar la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(dimetilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (35 mg. LC/MS (ES) m/z = 477,5 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 4H), 6,06 (s ancho, 2H), 4,24 - 4,33 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,24 - 3,30 (m, 2H), 2,72 (s ancho, 2H), 2,24 (s ancho, 6H).

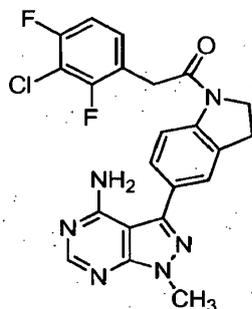
40

Ejemplo 107**5-{1-[(6-cloro-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

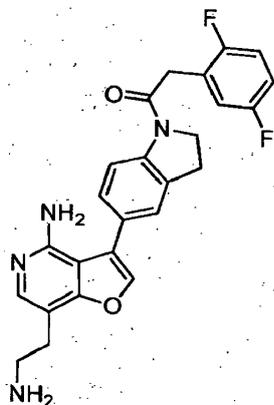
- 5 Una disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirazolo[2,3-d]pirimidin-4-amina 2HCl (150 mg, 0,443 mmol), ácido (6-cloro-2-piridinil)acético (76 mg, 0,443 mmol), HATU (169 mg, 0,443 mmol), DIEA (0,310 ml, 1,774 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, y el residuo se lavó con agua (10 ml), y se secó en la bomba durante aproximadamente 1 hora. El residuo sólido se disolvió en acetona y se adsorbió en sílice
- 10 y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en EtOAc al 0-10%) para proporcionar la 5-{1-[(6-cloro-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (99,8 mg, 53,7% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LC-MS(ES) m/z = 419 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,08 (s, 2 H), 4,27 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,92 - 6,22 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,87 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 108

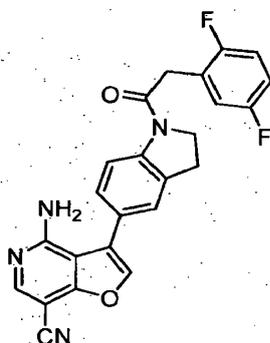
- 15 **3-{1-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**



- 20 En un vial de 20 ml con tapón, a una disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.HCl (70 mg, 0,231 mmol), ácido (3-cloro-2,4-difluorofenil)acético (47,8 mg, 0,231 mmol), y HATU (88 mg, 0,231 mmol) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,162 ml, 0,925 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se vertió en agua (100 ml) y se formó un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) m/z = 455,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,03 (s, 2 H), 4,32 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 8,14 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 109**7-(2-aminoetil)-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina**

Una suspensión de [2-(4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-7-il)etil]carbamato de fenilmetilo (91 mg, 0,156 mmol) y Pd/C (10% en peso % base en seco), húmedo (aproximadamente 50% de agua), Degussa tipo E101 NE/W (27 mg, 0,013 mmol) en etanol (1 ml) y tetrahidrofurano (THF) (5 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El análisis de LCMS no mostró conversión y parecía que el material de partida no era muy soluble en la mezcla de reacción. Se añadió algo de N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) junto con otra porción de Pd/C (10% en peso % base en seco), húmedo (aproximadamente 50% de agua), Degussa tipo E101 NE/W (65 mg, 0,031 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante otras 19 horas. El análisis de LCMS mostró una mezcla de producto y un subproducto. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Se intentó convertir el subproducto en el producto deseado recogiendo la mezcla en MeOH (aproximadamente 10 ml), añadiendo HCl 2 M (aproximadamente 1 ml), y agitando a temperatura ambiente durante 5 horas. No se observó reacción por lo que se calentó a 50°C durante otras 16 horas. La HPLC seguía sin mostrar conversión, por lo que la mezcla se concentró a vacío. El residuo se recogió en MeOH (1,5 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson, C18, gradiente de CH₃CN en agua con TFA al 0,1%, de 20% a 27%, 8 minutos). Las fracciones con producto se concentraron a vacío y se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo 3 veces. Después el residuo se recogió en DCM y se pasó a través de un cartucho de resina MP PL-HCO₃ Varian, aclarando con más DCM. Después el filtrado se concentró a vacío y se secó en el horno de vacío durante una noche para dar la base libre de la 7-(2-aminoetil)-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (18 mg, 24,41% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 449 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,53 (s ancho, 2 H), 2,72 - 2,79 (m, 2 H), 2,79 - 2,86 (m, 2 H), 3,28 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,30 (t, J = 8,59 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,14 - 7,33 (m, 4 H), 7,41 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

Ejemplo 110**4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridina-7-carbonitrilo****(7-ciano-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)**

Una mezcla de (3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (391 mg, 0,534 mmol), cianuro de zinc (II) (83 mg, 0,707 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (30 mg, 0,026 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después el vial se tapó y se agitó a 120°C en el reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción bruta se combinó con la mezcla de reacción bruta de una reacción de ensayo

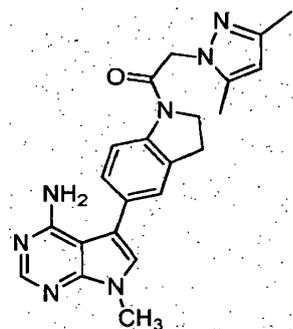
idéntica a escala pequeña, se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con disolución acuosa semisaturada de NaHCO_3 (2 × 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró a vacío para dar un aceite naranja (331 mg). El análisis de LCMS indicaba una mezcla del (7-ciano-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) y el producto sin Boc (aproximadamente 3:2). La mezcla se utilizó sin purificación adicional.

4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridina-7-carbonitrilo

Una mezcla de (7-ciano-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (359 mg, mezcla 3 :2 con el no-Boc descrito antes) y HCl 4,0 M en dioxano (3,0 ml, 12,00 mmol) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 14 h. La mezcla se concentró a vacío y se recogió en EtOAc (50 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 × 50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 40 g de SiO_2 , gradiente de EtOAc en hexanos al 15%-85% a lo largo de 52 minutos) para dar el 4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridina-7-carbonitrilo (118 mg, 45,7% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) $m/z = 431$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,28 (t, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,30 (t, $J = 8,46$ Hz, 2 H), 6,57 (s ancho, 2 H), 7,14 - 7,33 (m, 4 H), 7,40 (s, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 2 H), 8,38 (s, 1 H).

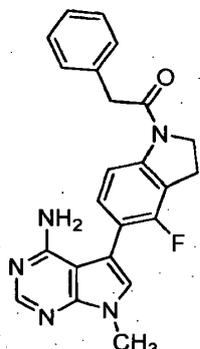
Ejemplo 111

5-{1-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una mezcla de dihidrocloruro de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (175 mg, 0,517 mmol) y ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético (80 mg, 0,517 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se añadió gota a gota DIPEA (0,271 ml, 1,552 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y después se añadió gota a gota T3P (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico), 50% en acetato de etilo (~1,68 M) (0,370 ml, 0,621 mmol). Después de agitar 30 minutos, se quitó el baño de hielo y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (~5 ml) y basificó a pH 7-8 con NaOH 0,5 M. Se añadió metanol para dar una disolución transparente. Esta disolución se cargó en un cartucho C18 SF25-55g Analogix de fase inversa y el producto se purificó eluyendo con un gradiente de metanol-agua al 30-95%. Las fracciones puras combinadas que contenían el producto se evaporaron y se destilaron azeotrópicamente con acetonitrilo y después benceno para dar un sólido que se trituró con acetonitrilo (~4 ml), se filtró y se lavó con acetonitrilo para proporcionar la 5-{1-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (90 mg, 41,2% de rendimiento) en forma de un sólido blanco después de secar a vacío. LCMS (ES) $m/z = 402,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,15 (s, 1 H) 8,07 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 6,08 (s ancho, 2 H) 5,86 (s, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 4,26 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,27 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H).

Ejemplo 112

5-[4-fluoro-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol**

5 A una disolución agitada de 4-fluoro-1H-indol (950 mg, 7,03 mmol) en ácido acético (20 ml) a 12°C en atmósfera de nitrógeno se añadió cianoborohidruro sódico (1458 mg, 23,20 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 12°C durante 2 horas, y a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se trató vertiéndola en hidróxido sódico (10 N). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. El análisis de LCMS en este punto indicaba la presencia de producto y algo de producto acilado, junto con algo de material de partida acilado. El producto bruto se disolvió en THF (10 ml) y se trató con NaOH (6 N, 2 ml), después se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se agitó durante una noche, pero no se observó cambio en el LCMS, por lo que se retiró la capa orgánica y la acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La disolución secada se filtró y concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-25%, columna de gel de sílice de 24 g) para proporcionar el 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (510 mg, 3,72 mmol, 52,9% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LC-MS(ES) m/z = 138 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,94 (t, J = 8,59 Hz, 2 H), 3,48 (t, J = 8,59 Hz, 2 H), 5,79 (s ancho, 1 H), 6,23-6,35 (m, 2 H), 6,87 - 6,99 (m, 1 H).

4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

20 Una disolución de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (500 mg, 3,65 mmol), Boc₂O (0,846 ml, 3,65 mmol), DIEA (1,273 ml, 7,29 mmol), DMAP (44,5 mg, 0,365 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 0,1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,866 g, 100% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LC-MS(ES) m/z = 182 [M+H-tBu]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 9 H), 3,08 (t, J = 8,72 Hz, 2 H), 3,97 (t, J = 8,72 Hz, 2 H), 6,77 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 7,11 - 7,26 (m, 1 H), 7,27 - 7,66 (m, 1 H).

5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

30 A una disolución de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,866 g, 3,65 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) se añadió una disolución de NBS (0,650 g, 3,65 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml). La reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio (disolución acuosa saturada, 50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-30%, columna de gel de sílice de 24 g) para proporcionar el 5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 87% de rendimiento) en forma de una mezcla (4:1 LCMS, 10:1 por RMN ¹H) con el material de partida. La mezcla se utilizó sin purificación adicional. LC-MS(ES) m/z = 260, 262 [M+H-tBu]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 9 H), 3,13 (t, J = 8,72 Hz, 2 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 7,26 - 7,63 (m, 2 H).

4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

40 Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 3,16 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,129 g, 0,158 mmol), acetato de potasio (0,776 g, 7,91 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,803 g, 3,16 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 100°C durante una noche en una placa calefactora con agitación. El análisis de LCMS indicaba la conversión en completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se vertió en NaCl (disolución ac. sat.): H₂O 1:1, (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), se agitó y se filtró a través de celita. La mezcla resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-25%, columna de gel de sílice de 40 g) para proporcionar el 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (660 mg, 57,4% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido. LC-MS(ES) m/z = 308 [M+H-tBu]⁺.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 (s, 12 H), 1,51 (s, 9 H), 3,05 (t, $J = 8,72$ Hz, 2 H), 3,98 (t, $J = 8,72$ Hz, 2 H), 7,22 - 7,61 (m, 2 H).

5-(4-amino-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 5 Una mezcla de 5-bromo-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (413 mg, 1,817 mmol), 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (660 mg, 1,817 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (83 mg, 0,091 mmol) y fosfato potásico (K_3PO_4) (771 mg, 3,63 mmol) y (t-Bu) $_3$ PHBF $_4$ (52,7 mg, 0,182 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a 100°C durante una noche en una placa calefactora con agitación. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, momento en el que se observó un precipitado cristalino amarillo. Se separó la capa orgánica, la acuosa se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con una porción de acetato de etilo (1 x 30 ml) y dos porciones de DCM-MeOH (9:1, x x 30 ml) para solubilizar los sólidos. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-100% -> MeOH en DCM al 0-10%, columna de gel de sílice de 40 g) para proporcionar el 5-(4-amino-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (441 mg, 63,3% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 384$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 9 H), 3,15 (t, $J=8,46$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,03 (t, $J=8,59$ Hz, 2 H), 5,88 - 6,12 (m, 2 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,44 - 7,72 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina

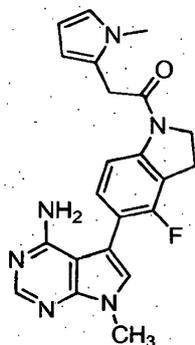
- 20 Una suspensión de 5-(4-amino-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (430 mg, 1,121 mmol) y HCl (4 M, dioxano) (10 ml, 329 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS indicaba que la reacción se había completado, por lo que la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con dioxano (10 ml) y se secó en la bomba para proporcionar la 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina, 2HCl (314 mg, 79% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 284$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,14 (t, $J=7,93$ Hz, 2 H), 3,68 (t, $J=7,90$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 6,83 (s ancho, 1 H), 7,16 (t, $J=6,99$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H).

5-[4-fluoro-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 30 Una disolución de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina, 2HCl (100 mg, 0,281 mmol), ácido fenilacético (38,2 mg, 0,281 mmol), HATU (107 mg, 0,281 mmol), DIEA (0,196 ml, 1,123 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión resultante se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 30 min y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y el residuo se lavó con agua, después se secó en la bomba durante una hora, después se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en EtOAc al 0-10%) para proporcionar la 5-[4-fluoro-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (80,2 mg, 71,2% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) $m/z = 402$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,24 (t, $J=8,46$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,29 (t, $J=8,46$ Hz, 2 H), 5,79 - 6,20 (m, 2 H), 7,10 - 7,42 (m, 7 H), 7,95 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 113

5-{4-fluoro-1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina

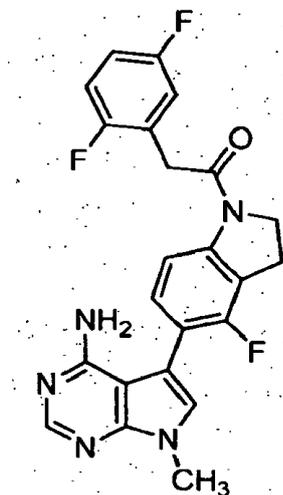


- 40 Una disolución de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina 2HCl (100 mg, 0,281 mmol), ácido (1-metil-1H-pirrol-2-il)acético (39,1 mg, 0,281 mmol), HATU (107 mg, 0,281 mmol) y DIEA (0,245 ml, 1,404 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión resultante se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 30 min y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y el residuo se lavó con agua, después se secaron en la bomba durante una hora, después se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en EtOAc al 0-10%) para proporcionar la 5-{4-fluoro-1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (70 mg, 61,7% de rendimiento) en forma

de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) $m/z = 405 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,25 (t, $J=8,34$ Hz, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,69 - 3,79 (m, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 4,33 (t, $J=8,34$ Hz, 2 H), 5,82 - 5,95 (m, 2 H), 5,95 - 6,19 (m, 2 H), 6,69 (t, $J=2,27$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,93 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 114

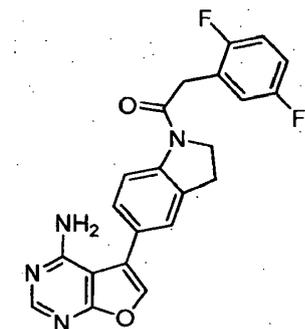
5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina 2HCl (100 mg, 0,281 mmol), ácido 2,5-difluorofenilacético (48,3 mg, 0,281 mmol), HATU (107 mg, 0,281 mmol) y DIEA (0,196 ml, 1,123 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó en la bomba durante 1 hora. El residuo se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en EtAc al 0-10%) para proporcionar la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (44,2 mg, 36,0% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) $m/z = 438 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,23 - 3,29 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,36 (t, $J=8,34$ Hz, 2 H), 5,78 - 6,19 (m, 2 H), 7,13 - 7,32 (m, 5 H), 7,89 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 115

5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-bromoetana

A una suspensión de 1,5-diacetilindolina (10,0 g, 49,2 mmol) en 90 ml de THF a t.a. se añadió tribromuro de piridinio (16,52 g, 51,7 mmol, 1 equiv) como sólido en porciones a lo largo de un periodo de 10 min. Cuando todavía quedaban aproximadamente 1,5 g de tribromuro de piridinio, la mezcla solidificó. Se añadieron otros 30 ml de THF para hacer que la mezcla se pudiera agitar de nuevo. Los 1,5 g restantes de tribromuro se añadieron en una porción. La mezcla se agitó a t.a. (sin reacción exotérmica comprobado mediante un termómetro). Después de 1,5 h, el análisis de LCMS mostró la conversión completa. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con THF (2x 30 ml) y después agua (2x 50 ml). La torta de filtración húmeda se filtró con succión con sistema de vacío de laboratorio a t.a. durante 2 días para dar la 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-bromoetana (12,89 g) en forma de sólido gris claro. LC-MS (ES) $m/z = 281,9, 283,9$.

1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-hidroxietanona

A una mezcla sólida de 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-bromoetanona (1,0 g, 3,54 mmol) y acetato sódico (1,45 g, 17,71 mmol, 5 equiv) en un vial de 40 ml se añadió EtOH (8 ml) y agua (8 ml). La suspensión resultante se calentó en un baño de aceite a 70°C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, al que se añadieron 0,7 ml de NaOH 6 N. Después de 2 h, la mezcla fría se inactivó con 2 ml de HCl 1 N y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre MeOH en DCM al 10% y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se recogió entre DCM y éter dietílico para dar una suspensión que se filtró. Los sólidos amarillos recogidos se lavaron con éter dietílico y se secaron a vacío para dar la 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-hidroxietanona (534 mg) en forma de un sólido amarillento claro, que se usó sin más purificación.

4-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-amino-3-furancarboxitrilo

A una suspensión de 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-hidroxietanona (0,53 g, 2,41 mmol) y malononitrilo (176 mg, 2,66 mmol, 1,1 equiv) en DMF (4 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió dietilamina (380 µl, 3,63 mmol, 1,5 equiv) a lo largo de un periodo de 3 minutos. La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo durante otros 20 minutos, y después se retiró el baño de hielo. La suspensión parduzca se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis de LCMS mostró que se había formado 75% de producto. A la suspensión se añadieron 20 ml de agua. La suspensión caliente se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó a vacío del laboratorio durante una noche para dar el 4-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-amino-3-furancarboxitrilo (360 mg) en forma de sólido beige. LC-MS (ES) m/z = 268 [M+H]⁺.

[4-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-ciano-2-furanil]imidoformato de etilo

A una suspensión de 4-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-amino-3-furancarboxitrilo (1,248 g, 4,67 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadió bis(etiloxi)acetato de metilo (2 ml, 12,29 mmol, 2,63 equiv) en una porción. La suspensión resultante se calentó en un baño de aceite a 60 °C. Después de 15 minutos calentando, la mezcla se transformó en una disolución. Se continuó calentando durante 4 horas y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después de 10 horas de envejecimiento a temperatura ambiente, la mezcla se transformó en una suspensión. El análisis de LCMS mostró la conversión completa. La suspensión en pasta se combinó con un experimento previo (111 mg de material de partida 4-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-amino-3-furancarboxitrilo usados) y se filtró. La torta se lavó con hexano y se secó a vacío (1,20 g) como sólido color canela. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,19 (t, *J*=8,6 Hz, 2 H), 4,14 (t, *J*=8,6 Hz, 2 H), 4,38 (q, *J*=6,6 Hz, 2 H), 7,38 - 7,47 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,09 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H).

5-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

A una disolución parduzca oscura homogénea de [4-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-ciano-2-furanil]imidoformato de etilo (2,34 g, 7,24 mmol) en 20 ml de DCM se añadieron 6 ml de NH₃ 7 N en MeOH en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla se transformó en una suspensión. Después de 18 h, el análisis de LCMS mostró la conversión completa. La suspensión se concentró a vacío, y el residuo se secó a vacío para dar la 5-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1,92 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LC-MS (ES) m/z = 294,9 [M+H]⁺.

5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

Una suspensión parduzca oscura de 5-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1,71 g, 5,81 mmol) y LiOH.H₂O (5,50 g, 131 mmol, 22,6 equiv) en 50 ml de EtOH y 10 ml de agua y 10 ml de DMSO se desgasificó y se hizo un barrido con nitrógeno. Este ciclo se repitió 4x, y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 48 h. El análisis de LCMR mostró que todavía quedaba 22% de material de partida. Se añadió a la mezcla KOH (FW: 56,11, 3,26 g, 58,1 mmol, 10 equiv) en forma de gránulos. La suspensión se desgasificó y se calentó a 100°C durante otras 16 h. El análisis de LCMS mostró que no quedaba producto de partida. La mezcla se enfrió y se filtró. La torta de filtración se aclaró con 30 ml de EtOH. El filtrado se enfrió en un baño de hielo. El pH se ajustó por adición de HCl 6 N frío a 7-8. La mezcla parduzca resultante se concentró a vacío. El residuo se recogió en agua, pero no formó sólidos. Esta mezcla se concentró a vacío de nuevo para separar todo el disolvente que fuera posible (temperatura del baño de agua a 65°C y vacío a 3 torr). El residuo sólido se recogió en agua para dar una suspensión, que se enfrió en el frigorífico, seguido de filtración. La torta de filtración se lavó con agua (2x 8 ml) y se secó con sistema de vacío de laboratorio durante 5 h y después a vacío sobre P₂O₅ durante 15 h para proporcionar la 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (0,76 g) en forma de sólido de color marrón oscuro. LC-MS (ES) m/z = 252,9 [M+H]⁺.

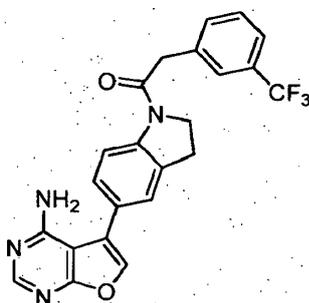
5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

A una disolución parduzca oscura agitada de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (360 mg, 1,43 mmol) y HATU (597 mg, 1,57 mmol, 1,1 equiv) en 3 ml de DMF se añadió DIEA (274 µl, 1,57 mmol, 1,1 equiv). A esta mezcla se añadió ácido (2,5-difluorofenil)acético en porciones (246 mg total, 1,43 mmol, 1 equiv) a lo largo de un periodo de 1 h. La mezcla se agitó durante otras 2 h y después se añadió a 50 ml de agua helada. Se filtró la suspensión resultante. La torta de filtración parduzca se lavó con agua (2x 10 ml) y después se filtró con succión con

sistema de vacío de laboratorio durante 20 h para dar el producto bruto (760 mg). Este material se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se adsorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF25-60 g usando elución con gradiente de A al 1% a A al 55% (A era una mezcla de 3200 ml de DCM, 800 ml de MeOH y 80 ml de NH₄OH concentrado). El producto deseado eluye en el 29-32%. Se comprobó cada fracción por LCMS y las 2 fracciones puras se combinaron con el producto impuro de un experimento previo y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH en CHCl₃ al 10% y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se recogió en 1,5 ml de CHCl₃ y se añadieron MTBE (1 ml) y hexano (7 ml) para dar una suspensión que se filtró. La torta de filtración se lavó con hexano (2x 4 ml) y después se secó a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (295 mg) en forma de un sólido blanquecino. Los análisis de RMN, LCMS y HPLC mostraron que esta muestra estaba pura. LC-MS (ES) m/z = 407 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,28 (t, J=8,6 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,30 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 7,13 - 7,28 (m, 3 H), 7,30 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,12 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), los protones de NH₂ no son visibles.

Ejemplo 116

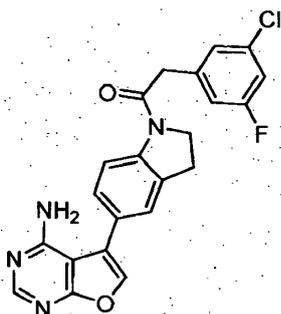
15 **5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina**



A una disolución verdosa oscura agitada de 5-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (400 mg, 1,59 mmol) y HATU (663 mg, 1,74 mmol, 1,1 equiv) en 4 ml de DMF se añadió DIEA (305 µl, 1,74 mmol, 1,1 equiv). A esta mezcla se añadió ácido [3-(trifluorometil)fenil]acético en porciones (324 mg total, 1,59 mmol, 1 equiv), aproximadamente 80 mg en intervalos de 30 min. Después de un total de 3 h, el análisis de LCMS mostró que todavía quedaba 16% de material de partida, por UV. La mezcla se diluyó con agua enfriada con hielo (40 ml) para dar una suspensión verdosa oscura, que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (2x 8 ml), y se filtró con succión con sistema de vacío de laboratorio durante 18 h para proporcionar el producto bruto (900 mg), que se disolvió en DCM en MeOH al 10% y se adsorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF25-60 g usando elución con gradiente de A al 1% a A en DCM al 50% (A era una mezcla de 3200 ml de DCM, 800 ml de MeOH y 80 ml de NH₄OH concentrado). El producto eluyó alrededor de A al 25-30%. Las fracciones con producto se combinaron y se concentraron a vacío. Este material contenía una impureza, y el residuo se sometió a otra purificación en gel de sílice en un cartucho de gel de sílice SF25-80 g usando elución con gradiente de B en EtOAc al 1% a B al 50% (B era una mezcla de MeOH en EtOAc al 10%). El producto deseado eluyó en B al 10-13%. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron. El residuo (200 mg) se recogió en CHCl₃ (0,45 ml), MTBE (3 ml) y hexano (3 ml) para dar una suspensión, que se filtró. Los sólidos se lavaron con hexano (2x 3 ml) y se secaron a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar 5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (170 mg) en forma de sólido de color crema claro. LC-MS (ES) m/z = 439 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,27 (t, J=8,3 Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,28 (t, J=8,6 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 3 H), 7,68 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,15 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H). Los protones de NH₂ no eran visibles o parecían como una señal ancha.

Ejemplo 117

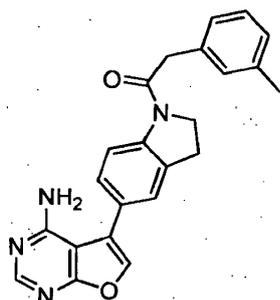
5-(1-[[3-cloro-5-fluorofenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



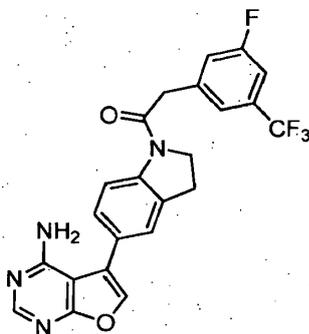
A una disolución verdosa oscura agitada de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,98 mmol) y HATU (829 mg, 2,18 mmol, 1,1 equiv) en 5 ml de DMF se añadió DIEA (381 μ l, 2,18 mmol, 1,1 equiv). A esta mezcla se añadió ácido (3-cloro-5-fluorofenil)acético en porciones (374 mg totales, 1,98 mmol, 1 equiv), aproximadamente 130 mg a intervalos de 30 min. Después de 2 h, el análisis de LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se vertió en 50 ml de agua enfriada con hielo para dar una suspensión que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (2x 10 ml), y se secó con sistema de vacío de laboratorio durante 18 h para proporcionar el producto bruto (1,0 mg), que se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se adsorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF25-60 g usando elución con gradiente de A en DCM al 1% a A en DCM al 50% (A era una mezcla de DCM/MeOH/NH₄OH 3200/800/80). El producto deseado eluyó impuro con A al 24-30%. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío, y se volvieron a adsorber en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF25-80 g usando elución con gradiente de A al 1% a A en EtOAc al 75% (B era MeOH en EtOAc al 2,5%). Se recogieron dos fracciones. La primera fracción eluyó en B al 15-35% como un pico agudo que se concentró a vacío. El residuo se recogió en CHCl₃ (2 ml) y MTBE (6 ml) como una suspensión que se filtró. Los sólidos se lavaron con MTBE (2x 3 ml) y hexano (2x 3 ml). La segunda fracción eluyó en B al 63-100% como un pico ancho. El volumen grande de disolvente eluido se concentró a vacío. Este residuo se recogió en CHCl₃ (2 ml) y MTBE (8 ml) como una suspensión que se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (2x 3 ml) y hexano (3x 4 ml). Los sólidos se combinaron con los sólidos anteriores de la primera fracción y se secaron a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar la 5-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (492 mg) en forma de sólido blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 423 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,26 (t, J=8,3 Hz, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,25 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,15 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H). Los protones de NH₂ no eran visibles.

Ejemplo 118

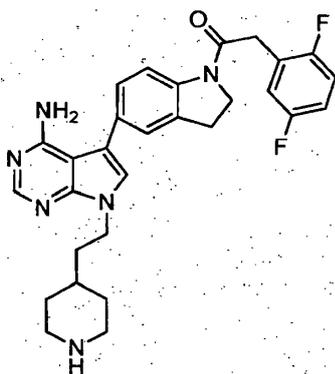
5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una disolución verdosa oscura agitada de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,98 mmol) y HATU (829 mg, 2,18 mmol, 1,1 equiv) en 5 ml de DMF se añadió DIEA (381 μ l, 2,18 mmol, 1,1 equiv). A esta mezcla se añadió ácido (3-metilfenil)acético en porciones (298 mg total, 1,98 mmol, 1 equiv), aproximadamente 100 mg en intervalos de 30 min. Después de un total de 2,5 horas, la mezcla se vertió en 50 ml de agua enfriada con hielo para dar una suspensión que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (2x 10 ml), y se secó con sistema de vacío de laboratorio durante 18 h para proporcionar el producto bruto (1,0 mg), que se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se adsorbió en un cartucho de carga en seco. La primera purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF25-60 g usando elución con gradiente de A en DCM al 1% a A en DCM al 55% (A era una mezcla de DCM/MeOH/NH₄OH 3200/800/80). El producto deseado eluyó impuro con A al 24-30%. Las fracciones se combinaron y se concentraron a vacío, y se volvieron a adsorber en un cartucho de carga en seco. La segunda purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF25-80 g usando elución con gradiente de B al 1% a B en EtOAc al 100% (B era MeOH en EtOAc al 2,5%). Las fracciones con el producto deseado puro se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en CHCl₃ (1 ml) y MTBE (7 ml) para dar una suspensión que se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (2x 3 ml) y hexano (3x 3 ml), y se secó a vacío a 65°C para proporcionar la 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (431 mg) en forma de sólido de color beige. LC-MS (ES) m/z = 385 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,22 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 4,22 (t, J=8,6 Hz, 2 H), 7,04 - 7,15 (m, 3 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,30 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,18 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H). Los protones de NH₂ no eran visibles.

Ejemplo 119**5-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

5 A una disolución verdosa oscura agitada de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,98 mmol) y HATU (829 mg, 2,18 mmol, 1,1 equiv) en 5 ml de DMF se añadió DIEA (381 ul, 2,18 mmol, 1,1 equiv). A esta mezcla se añadió ácido [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]acético en porciones (440 mg totales, 1,98 mmol, 1 equiv), aproximadamente 110 mg a intervalos de 30 min. Después de un total de 2,5 horas, la mezcla se vertió en 50 ml de agua enfriada con hielo para dar una suspensión que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (2x 15 ml), y se secó con sistema de vacío de laboratorio a t.a. durante 18 h para proporcionar el producto bruto (1,10 mg), que se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice de SF25-60 g usando elución con gradiente de A en DCM al 1% a A en DCM al 50% (A era una mezcla de DCM/MeOH/NH₄OH 3200/800/80). El producto deseado eluyó impuro con A al 25-30%. Estas fracciones se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se volvió a disolver en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. Se hizo una segunda purificación en un cartucho de gel de sílice SF25-80 g usando elución con gradiente de B al 1% a B en EtOAc al 100% (B era una mezcla de MeOH en EtOAc al 2,5%). Nota: el producto era muy soluble en EtOAc. Se recogieron dos fracciones. La primera fracción eluyó en B al 8-12%. La segunda fracción eluyó en B al 33-100%. Ambos eran puros por TLC. Se combinaron y concentraron a vacío. El residuo se recogió en CHCl₃ (3 ml) y MTBE (7 ml) como una suspensión que se filtró. Los sólidos se lavaron con MTBE (2x 3 ml) y hexano (3x 4 ml) y se secaron a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar la 5-(1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (445 mg) en forma de sólido beige. LC-MS (ES) m/z = 457 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,28 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,28 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,51 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,60 (d, J=8,1 Hz), 7,93 (s, 1 H), 8,14 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H). Los protones de NH₂ no eran visibles.

Ejemplo 120**5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(4-piperidinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina****4-[2-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

30 A la 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,860 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (592 mg, 2,58 mmol) y resina con trifenilfosfina unida a polímero (574 mg, 1,721 mmol). Después, se añadió gota a gota a la mezcla DEAD (0,272 ml, 1,721 mmol). Después, se retiró la barra agitadora de la reacción, y la reacción se puso entonces en un agitador horizontal y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se separó por filtración y el filtrado se concentró y después se cargó en una columna de 10 g Biotage SNAP y se eluyó con EtOAc en hexano de 0 a 45% para dar el 4-[2-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (326 mg, 85% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES) m/z = 443,4 [M+H]⁺.

4-[2-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

5 Al 4-[2-(5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (320 mg, 0,721 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético se añadió hidróxido amónico (1,5 ml, 38,5 mmol). Después el vial se tapó y se calentó a 90°C durante una noche. Después, la reacción se enfrió y el sólido se aisló por filtración y se lavó con NH₄OH. Después el sólido se secó al aire para dar el 4-[2-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (309 mg) en forma de un sólido blanquecino que contenía una pequeña cantidad de material de partida. Se usó sin purificación adicional. LC-MS (ES) m/z = 424,4 [M+H]⁺.

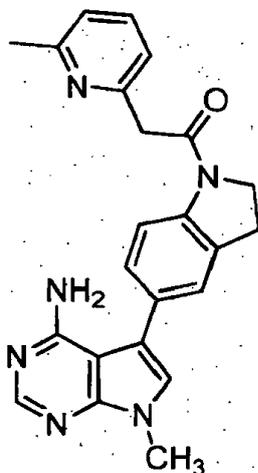
4-[2-(4-amino-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

10 Al 4-[2-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (220 mg, 0,518 mmol) y 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (290 mg, 0,726 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético, se añadió 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 ml). La mezcla después se burbujó con N₂ durante 10 minutos, después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (59,9 mg, 0,052 mmol) y se burbujó N₂ durante 5 minutos. Después la mezcla se tapó y se calentó a 100°C. después de 4 horas la reacción se había completado. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite bruto después se disolvió en 3 ml de DMSO y después se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 2%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 32%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se añadió a disolución saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron combinados con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después el material se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y se liofilizó para aislar el 4-[2-(4-amino-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (151 mg, 47,2% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. LC-MS (ES) m/z = 617,6 [M+H]⁺.

5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(4-piperidinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

30 Al 4-[2-(4-amino-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (157 mg, 0,255 mmol) se añadió HCl 4 N (5 ml, 20,00 mmol) en dioxano y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y el sólido se aisló por filtración y se lavó con éter dietílico para aislar 115 mg del producto deseado en forma de una sal de HCl, que después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 10%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 35%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se añadió a disolución saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron combinados con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después el material se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN. Se añadió agua y después se liofilizó para dar 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(4-piperidinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (116 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES) m/z = 517,6 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s ancho, 1H), 8,14 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,04 Hz, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 4H), 6,09 (s ancho, 2H), 4,29 (t, J = 8,34 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,22 - 3,30 (m, 4H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 1,91 (d, J = 12,13 Hz, 2H), 1,77 (q, J = 6,65 Hz, 2H), 1,47 (s ancho, 1 H), 1,26 - 1,38 (m, 2H).

45

Ejemplo 121**7-metil-5-{1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina****(6-metil-2-piridinil)acetato de 1,1-dimetiletilo**

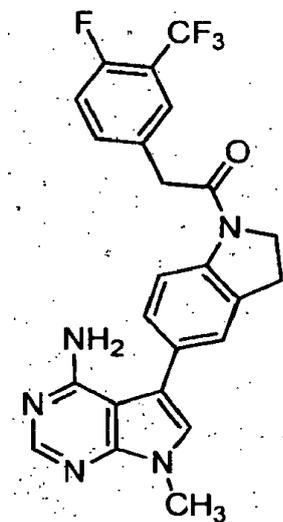
5 A una solución agitada de acetato de terc-butilo (1,013 ml, 7,50 mmol), 2-cloro-6-metilpiridina (638 mg, 5 mmol), cloro(2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (34,3 mg, 0,050 mmol) en tolueno (10 ml) a 0°C en un matraz de fondo redondo de 100 ml en atmósfera de N₂ se añadió una disolución de LHMDs (1 M en tolueno) (15,00 ml, 15,00 mmol) previamente enfriada a 0°C. La reacción se agitó durante 30 minutos. El análisis de LCMS indicaba que la reacción estaba completa, por lo que se vertió en cloruro amónico (disolución acuosa, saturada) y agua (1:1, 40 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-25%) para proporcionar el (6-metil-2-piridinil)acetato 1,1-dimetiletilo (918 mg, 4,43 mmol, 89% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LC-MS(ES) *m/z* = 208 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (s, 9 H), 2,44 (s, 3 H), 3,68 (s, 1 H), 7,12 (t, *J*=7,33 Hz, 2 H), 7,64 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H).

Sal de trifluoroacetato del ácido (6-metil-2-piridinil)acético

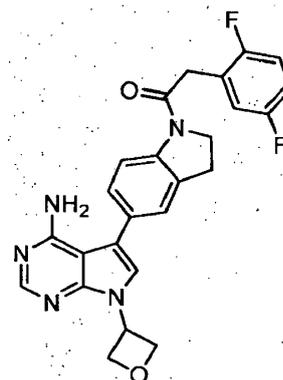
15 A una disolución de (6-metil-2-piridinil)acetato de 1,1-dimetiletilo (711 mg, 3,43 mmol), trietilsilano (1,370 ml, 8,58 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) se añadió TFA (3,44 ml, 44,6 mmol) gota a gota mediante una jeringa. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis de LCMS indicaba una buena conversión, por lo que la reacción se concentró hasta un aceite incoloro y se añadió éter dietílico (6 ml). Se formó un precipitado blanco que se recogió por filtración, se secó en la bomba durante 10 min, y después con alto vacío para proporcionar la sal de TFA del ácido (6-metil-2-piridinil)acético (771 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) *m/z* = 152 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,62 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 7,54 (d, *J*=7,33 Hz, 2 H), 8,11 (s ancho, 1 H).

7-metil-5-{1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

25 Una disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, 2HCl (150 mg, 0,443 mmol), sal de TFA del ácido (6-metil-2-piridinil)acético (118 mg, 0,443 mmol), HATU (169 mg, 0,443 mmol), y DIEA (0,387 ml, 2,217 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. En este momento el análisis de LCMS indicaba la conversión completa, por lo que se añadió agua (15 ml) a la reacción mixture, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, formando una mezcla de tipo emulsión. La mezcla se extrajo con acetato de etilo: metanol (aproximadamente metanol al 1%, 3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en EtOAc al 0-10%, columna de 12 g) para proporcionar la 7-metil-5-{1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (167,3 mg, 0,420 mmol, 95% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) *m/z* = 399 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,46 (s, 3 H), 3,23 (t, *J*=8,34 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,29 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H), 6,01 - 6,41 (m, 2 H), 7,17 (t, *J*=7,33 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,68 (t, *J*=7,58 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H).

Ejemplo 122**5-(1-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

Una disolución de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina 2HCl (150 mg, 0,443 mmol), ácido [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]acético (99 mg, 0,443 mmol), HATU (169 mg, 0,443 mmol) y DIEA (0,310 ml, 1,774 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS indicaba una buena conversión, por lo que la suspensión resultante se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 30 min, formando un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se secó en la bomba durante 1 hora, después se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en EtOAc al 0-8%, columna de 12 g) para proporcionar la 5-(1-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (198 mg, 95% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) $m/z = 470 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3,26 (t, $J=8,46$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,27 (t, $J=8,34$ Hz, 2 H), 5,91 - 6,20 (m, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,50 (t, $J=9,73$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,73 (d, $J=6,57$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 123**5-(1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina****5-bromo-4-cloro-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**

A la 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (300 mg, 1,291 mmol) se añadieron 3-oxetanol (287 mg, 3,87 mmol), resina con trifenilfosfina unida a polímero (860 mg, 2,58 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) en un vial de microondas de 5 ml y después se añadió DEAD (0,409 ml, 2,58 mmol). Después, el vial de reacción se tapó y se calentó en un reactor de microondas durante 15 minutos a 85°C. La reacción no se había completado por lo que se calentó durante un total de 1 h y la reacción se filtró, se concentró, se diluyó con EtOAc (10 ml) y después se lavó con agua (10 ml). El agua se volvió a extraer con EtOAc (2 x 10 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron, después se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se cargó en una columna de 10 g Biotage y se purificó con gradiente de EtOAc en hexano de 0 a 40% a lo largo de 30 minutos para proporcionar una 5-bromo-4-cloro-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (157 mg, 42,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 5,95 (t, $J=7,07$ Hz, 1 H), 4,96 - 5,04 (m, J

= 7,07, 7,33, 7,45, 7,45 Hz, 4H).

5-bromo-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

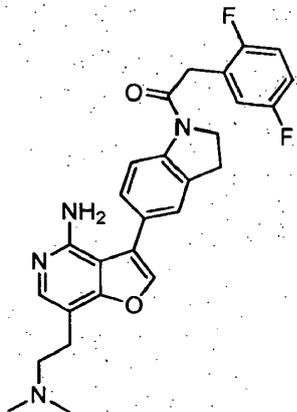
A la 5-bromo-4-cloro-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (185 mg, 0,641 mmol) se añadió hidróxido amónico (24,97 μ l, 0,641 mmol) en un vial con cierre hermético de 25 ml y se calentó a 85°C a lo largo de 24 h. El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua (5 ml) y se secó para dar la 5-bromo-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (106 mg), que se usó sin más purificación.

5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

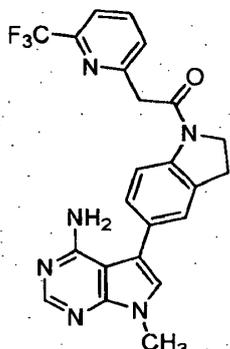
A la 5-bromo-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,186 mmol) y 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (104 mg, 0,260 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 ml) en un vial de 5 ml con cierre hermético. Se burbujeó N₂ gaseoso a través de la mezcla durante 10 minutos, después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (21,47 mg, 0,019 mmol) y se burbujeó N₂ durante 5 minutos. Después la mezcla se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (3 ml) y después se extrajo con EtOAc (4x5 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después el residuo se diluyó con 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 15%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 40%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se añadió a disolución saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron combinados con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después el material se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y la disolución se liofilizó para dar la 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (53 mg, 61,8% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. LC-MS(ES) m/z = 462,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 1H), 7,70 (d, J = 3,03 Hz, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,15 - 7,33 (m, 4H), 6,17 (s ancho, 2H), 5,82 - 5,93 (m, 1 H), 4,95 - 5,07 (m, 4H), 4,30 (s ancho, 2H), 3,96 (s ancho, 2H), 3,29 (d, J = 1,01 Hz, 2H).

Ejemplo 124

3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(dimetilamino)etil]furo[3,2-c]piridin-4-amina



Una disolución de 7-(2-aminoetil)-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (182 mg, 0,386 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) y metanol (2,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C. Se añadió formaldehído (37% en peso en agua) (61 μ l, 0,812 mmol), y después de aproximadamente 5 minutos se añadió triacetoxiborohidruro sódico (327 mg, 1,542 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 21 horas. Después la mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), se diluyó con un poco de agua, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 24 g de SiO₂, gradiente de DCM a DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1 a lo largo de 40 minutos) para dar la 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-[2-(dimetilamino)etil]furo[3,2-c]piridin-4-amina (122 mg, 66,4% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS(ES) m/z = 477 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,20 (s, 6 H), 2,83 (t, J=7,58 Hz, 2 H), 3,28 (t, J=8,34 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,30 (t, J=8,34 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,04 - 7,36 (m, 4 H), 7,41 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,12 (d, J=8,34 Hz, 1 H). Nota: Los NH no se observan.

Ejemplo 125**7-metil-5-(1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina****[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetato de 1,1-dimetiletilo**

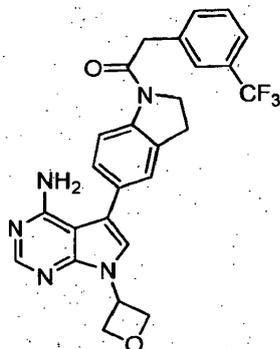
5 A una solución agitada de acetato de terc-butilo (1,013 ml, 7,5 mmol), 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (908 mg, 5,00 mmol), cloro(2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (34,3 mg, 0,500 mmol) en tolueno (10 ml) a 0°C en un matraz de fondo redondo de 100 ml en atmósfera de N₂ se añadió una disolución de LHMDS (1 M en tolueno) (15,00 ml, 15,00 mmol) previamente enfriada a 0°C. La reacción se agitó durante 30 min, pero el análisis de LCMS indicaba que la reacción no se había completado, por lo que la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, y el análisis de LCMS indicó que la reacción se había completado, por lo que se vertió en cloruro amónico (disolución acuosa saturada) y agua (1:1, 40 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-25%, columna de 90 g) para proporcionar el [6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetato de 1,1-dimetiletilo (701,3 mg, 53,7% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido. LC-MS(ES) m/z = 206 [M+H-tBu]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (s, 9 H), 3,88 (s, 2 H), 7,61 - 7,71 (m, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,02 - 8,11 (m, 1 H).

ácido [6-(trifluorometil)-2-piridinil]acético

10 A una disolución de (6-(trifluorometil)-2-piridinil)acetato de 1,1-dimetiletilo (698 mg, 2,67 mmol), trietilsilano (1,067 ml, 6,68 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) se añadió TFA (2,68 ml, 34,7 mmol) gota a gota mediante una jeringa. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. En análisis de LCMS indicaba una buena conversión por lo que la reacción se concentró hasta un aceite amarillo. Se añadieron 5 ml de éter dietílico pero no se produjo precipitación, por lo que la disolución se concentró para proporcionar el ácido [6-(trifluorometil)-2-piridinil]acético (535 mg, 2,61 mmol, 98% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo que solidificó a un sólido amarillo. LC-MS(ES) m/z = 206 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,89 (s, 2 H), 7,70 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,97 - 8,16 (m, 1 H), 12,26 - 12,88 (s ancho, 1 H).

7-metil-5-(1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

20 Una disolución de 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (150 mg, 0,443 mmol), ácido [6-(trifluorometil)-2-piridinil]acético (91 mg, 0,443 mmol), HATU (169 mg, 0,443 mmol), y DIEA (0,310 ml, 1,774 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. En este momento el análisis de LCMS indicaba una buena conversión, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se secó en la bomba durante 1 hora, se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en EtOAc al 0-10%) para proporcionar la 7-metil-5-(1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (80 mg, 39,9% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LC-MS(ES) m/z = 453 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,26 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,21 (s, 2 H), 4,31 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,85 - 6,26 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,05 - 8,13 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H).

Ejemplo 126**7-(3-oxetanil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina****5-bromo-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol**

5 A la 5-bromoindolina (5,0 g, 25,2 mmol, 1 equiv) y ácido [3-(trifluorometil)fenil]acético (6,18 g, 30,3 mmol, 1,2 equiv) en 13 ml de DMF se añadió anhídrido propilfosfónico (36,9 ml de una disolución 1,71 M en DMF, 63,1 mmol, 2,5 equiv) seguido de DIEA (8,82 ml, 50,5 mmol, 2 equiv). La mezcla rojiza se puso caliente al tacto y se enfrió de una vez en un baño de hielo. Después de 30 minutos, se quitó el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con 200 ml de EtOAc y se lavó con 200 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con 150 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un residuo de pasta que se recogió en éter dietílico y hexano para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró. Los sólidos se lavaron con hexano y después éter dietílico y se secaron a vacío para proporcionar el producto bruto (6,17 g) como un sólido parduzco pegajoso. El análisis de RMN mostró la presencia de algunas impurezas de alquilo, por lo que este lote se volvió a disolver en DCM (150 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró en DCM (5 ml) y éter dietílico (75 ml). La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico. Los sólidos se secaron a vacío para proporcionar el 5-bromo-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (4,73 g) en forma de sólido de color crema claro. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en DCM y se absorbió en un cartucho de carga seca. La purificación se hizo en cartucho de gel de sílice SF40-150 g usando elución con gradiente de EtOAc en hexano al 1% a EtOAc en hexano al 45%. El pico del producto eluyó en EtOAc al 24-33%. Las fracciones con producto se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto (2,80 g) en forma de un residuo sólido pegajoso parduzco. Los análisis tanto de RMN como de LCMS mostraron que este lote tenía algunas impurezas. El residuo se trituró en DCM y éter dietílico. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico. Los sólidos se secaron a vacío para proporcionar 5-bromo-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol adicional (1,62 g) en forma de sólido blanquecino. Los análisis tanto de RMN como de LCMS mostraron que este lote estaba puro. LC-MS (ES) m/z = 384 [M+H]⁺, 386. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3,20 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,23 (t, J=8,6 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J=8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,53 - 7,70 (m, 4 H), 7,96 (d, J=8,6 Hz, 1 H).

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol

30 Una mezcla de 5-bromo-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (8,50 g, 22,12 mmol, 1 equiv), bis(pinacolato)diboro (6,74 g, 26,5 mmol, 1,2 equiv), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,81 g, 2,21 mmol, 0,1 equiv) y acetato de potasio (5,43 g, 55,3 mmol, 2,5 equiv) en 85 ml de dioxano en un matraz de 500 ml se desgasificó y se hizo un barrido con nitrógeno. Se repitió este procedimiento 4x. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C. El color de la mezcla cambió gradualmente del naranja inicial a burdeos a lo largo de un periodo de 30 min cuando la temperatura alcanzó 100°C, y después se hizo más oscura a medida que avanzaba el calentamiento. Después de 20 h, el análisis de LCMS mostró la conversión completa. La mezcla negruzca oscura se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (250 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo sólido se disolvió en DCM. Se absorbió aproximadamente 1/5 en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice Analogix SF40-115 g usando elución con gradiente de EtOAc en hexano al 1% a EtOAc en hexano al 45%. Sin embargo, el cartucho de carga en seco se taponó. La contrapresión era demasiado alta para que el instrumento Analogix funcionara y la bomba se paró (la muestra no era tan soluble en hexano). Se inyectó aproximadamente una mitad en el cartucho de gel de sílice y el producto deseado eluyó en EtOAc en hexano al 24-30%. El cartucho de carga en seco taponado se lavó por barrido con 100 ml de EtOAc al 100% para recuperar el resto de la muestra inyectada, que se combinó con los otros 4/5 de la disolución de muestra en DCM original. Esta mezcla se concentró a vacío y se volvió a disolver en DCM (50 ml), y se añadió a una columna de gravedad previamente empaquetada (250 g de gel de sílice de calidad gruesa empaquetada en DCM en hexano al 1%). La columna se eluyó con 400 ml de DCM en hexano al 1%, 400 ml de DCM/hexano 1/3, 400 ml de DCM/hexano 1/1, y después 400 ml de porciones de DCM/hexano 1/1 cada una con un incremento de 20 ml de EtOAc. El producto deseado eluyó en las fracciones

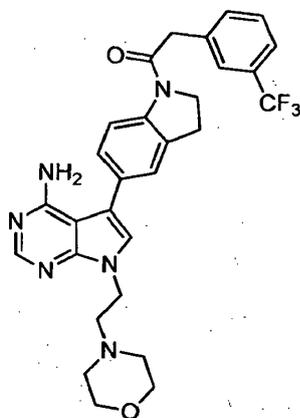
de EtOAc de 20 ml a 60 ml. Las fracciones recogidas (incluyendo la de la preparación de Analogix anterior) se combinaron y se concentraron a vacío hasta aproximadamente 100 ml de volumen como una suspensión. Esta suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con hexano (10 ml) y se secó a vacío durante 18 h para proporcionar el 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (5,98 g) como sólido blanco. LC-MS (ES) $m/z = 432 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (s, 12 H), 3,19 (t, $J=8,5$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,23 (t, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,48 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,56 - 7,69 (m, 14 H), 8,03 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H).

7-(3-oxetanol)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A la 5-bromo-7-(3-oxetanol)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,186 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (112 mg, 0,260 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 ml) en un vial de 5 ml con cierre hermético. Después, la mezcla se burbujeó con N_2 gaseoso durante 5 minutos. Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (21,47 mg, 0,019 mmol) y el recipiente se tapó y calentó a $100^\circ C$ durante una noche. Después la reacción se diluyó con agua (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x3 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/ H_2O al 20%, TFA al 0,1% a ACN/ H_2O al 45%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de $NaHCO_3$ y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron combinados con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y la disolución se liofilizó para dar la 7-(3-oxetanol)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (46 mg, 50,2% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES) $m/z = 494,4 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 - 8,17 (m, 2H), 7,67 - 7,72 (m, 2H), 7,56 - 7,67 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 6,16 (s ancho, 2H), 5,88 (quin, $J = 7,14$ Hz, 1 H), 4,95 - 5,04 (m, 4H), 4,28 (t, $J = 8,34$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,27 (t, $J = 8,34$ Hz, 2H).

Ejemplo 127

7-[2-(4-morfolinil)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

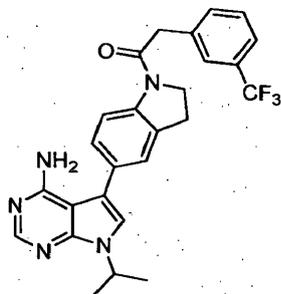


A la 5-bromo-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,153 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (93 mg, 0,215 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 ml) en un recipiente de 5 ml con cierre hermético. Después la mezcla se burbujeó con N_2 gaseoso durante 5 minutos, después se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (17,71 mg, 0,015 mmol) y la reacción se tapó y calentó a $100^\circ C$ durante una noche. Después la reacción se diluyó con agua (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x3 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y después se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/ H_2O al 18%, TFA al 0,1% a ACN/ H_2O al 43%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de $NaHCO_3$ y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. Después el producto se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y se liofilizó para dar la 7-[2-(4-morfolinil)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (35 mg, 41,5% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES) $m/z = 551,5 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 - 8,15 (m, 2H), 7,69 (s, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 6,06 (s ancho, 2H), 4,24 - 4,31 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,54 (s

ancho, 4H), 3,22 - 3,29 (m, $J = 7,83$ Hz, 2H), 2,71 (s ancho, 2H), 2,46 (s ancho, 4H).

Ejemplo 128

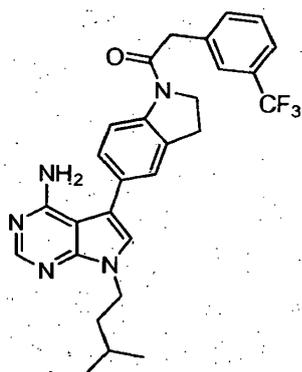
7-(1-metiletil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



- 5 A la 5-bromo-7-(1-metiletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (70 mg, 0,274 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (166 mg, 0,384 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 ml) en un recipiente de 5 ml con cierre hermético. Después la mezcla se burbujó con N_2 gaseoso durante 5 minutos, después se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (317 mg, 0,274 mmol) y el recipiente se tapó. La mezcla de reacción después se calentó a 100°C durante una noche. Después la reacción se diluyó con agua (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x3 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y después se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/ H_2O al 35%, TFA al 0,1% a ACN/ H_2O al 60%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron combinados con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y la disolución se liofilizó para proporcionar la 7-(1-metiletil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (62 mg, 47,1% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) $m/z = 480,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 7,69 (s, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 3H), 7,54 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,26 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 6,57 (s ancho, 2H), 4,99 (quin, $J = 6,76$ Hz, 1 H), 4,28 (t, $J = 8,46$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 6,82$ Hz, 6H).

Ejemplo 129

7-(3-metilbutil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

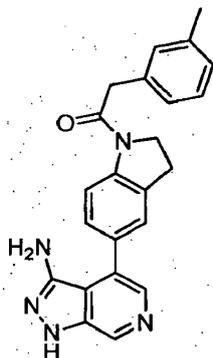


- 30 A la 5-bromo-7-(3-metilbutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (75 mg, 0,265 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (160 mg, 0,371 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 ml) en un recipiente de 5 ml con cierre hermético. Después la mezcla se burbujó con N_2 gaseoso durante 5 minutos, después se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (30,6 mg, 0,026 mmol) y el recipiente se tapó. La mezcla de reacción después se calentó a 100°C durante una noche. Después la reacción se diluyó con agua (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x3 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se disolvió en 3 ml de DMSO y el producto se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/ H_2O al 40%, TFA al 0,1% a ACN/ H_2O al 65%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se añadió a

disolución saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El material se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y la disolución se liofilizó para proporcionar la 7-(3-metilbutil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (67 mg, 0,132 mmol, 49,8 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) m/z = 508,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1H), 7,56 - 7,66 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 6,10 (s ancho, 2H), 4,27 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,26 (t, J = 8,34 Hz, 2H), 1,69 (q, J = 6,99 Hz, 2H), 1,50 (dt, J = 6,69, 13,39 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 6,57 Hz, 6H).

Ejemplo 130

10 4-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina

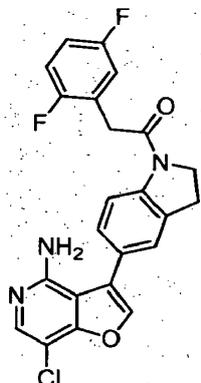


3-cloro-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-4-piridinacarbonitrilo

Una mezcla de 3,5-dicloro-4-piridinacarbonitrilo (400 mg, 2,312 mmol), 1-[(3-metilfenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (872 mg, 2,312 mmol), Pd₂(dba)₃ (42,3 mg, 0,046 mmol) y K₃PO₄ (982 mg, 4,62 mmol) en 9 ml de dioxano y 3 ml de agua en un tubo de microondas se desgasificó y se hizo un barrido con nitrógeno, seguido de la adición de la sal de tetrafluoroborato de tri-(t-butil)fosfonio (26,8 mg, 0,092 mmol). La mezcla se desgasificó y se hizo un barrido con nitrógeno. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 40 minutos. El análisis de LCMS mostró que no había material de partida. La mezcla de enfrió hasta temperatura ambiente, y la mezcla se filtró. El sólido filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en un cartucho de gel de sílice usando elución con gradiente de CH₂Cl₂ al 100% a CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃OH 90:10:1. Las fracciones de producto combinadas se evaporaron a sequedad para dar el 3-cloro-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-4-piridinacarbonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (255 mg, 26% de rendimiento). LCMS [M+1] 388. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3 H), 3,24 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 4,25 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 3 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,34, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H).

4-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina

Al 3-cloro-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-4-piridinacarbonitrilo (100 mg, 0,258 mmol) en etanol (6 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (1 ml, 31,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche en un recipiente cerrado herméticamente. El análisis de LCMS de la mezcla de reacción indicaba la presencia de material de partida. Por lo tanto, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (gradiente: hexanos al 100% a EtOAc al 100% a CH₃OH/EtOAc al 20%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron, y se trituraron con Et₂O para dar 4-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina (15 mg) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (s, 3 H), 3,25 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 4,24 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 4,6 (m, 1,3H (NH₂)), 7,05 - 7,16 (m, 3 H), 7,19 - 7,28 (m, 1 H), 7,33 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 12,27 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 131**7-cloro-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina****5-(4-aminofuro[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 La 3-bromofuro[3,2-c]piridin-4-amina (7,23 g, 33,9 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (12,90 g, 37,4 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,39 g, 1,702 mmol), 1,4-dioxano (300 ml), y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml, 100 mmol) se añadieron a un matraz de 3 bocas de 1 litro, equipado con un refrigerante de reflujo y una manta calefactora. El matraz se evacuó y se llenó con nitrógeno 4 veces, y después la mezcla se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. El análisis de HPLC mostró la conversión completa, por lo que se enfrió y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla bruta después se filtró a través de Celite, aclarando con EtOAc (500 ml). El filtrado se lavó con disolución acuosa semisaturada de NaHCO₃ (500 ml), y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (1 × 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 × 500 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 600 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 20%-100% a lo largo de 60 minutos, y después EtOAc al 100% durante 30 minutos más). Las fracciones con producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el 5-(4-aminofuro[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (9,23 g, 26,3 mmol, 77% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) m/z = 352 [M+H]⁺.

5-(4-amino-7-yodofuro[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 20 Una disolución de NIS (0,985 g, 4,38 mmol) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 5-(4-aminofuro[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,505 g, 4,28 mmol) en DMF (20 ml) a -40°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 17 horas. El análisis de LCMS indicaba aproximadamente 85% de conversión, por lo que la mezcla se enfrió a aproximadamente -30°C y se añadió gota a gota otra porción de NIS (0,193 g, 0,858 mmol) en DMF (3 ml). Después se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 24 horas. Después la mezcla de reacción se vertió en agua (aproximadamente 200 ml) y el precipitado se recogió por filtración con vacío y se aclaró con Et₂O (50 ml) para dar el 5-(4-amino-7-yodofuro[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,384 g, 4,00 mmol, 93% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC/MS (ES) m/z = 478 [M+H]⁺.

30 5-[4-(bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)amino]-7-yodofuro[3,2-c]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- Una mezcla de 5-(4-amino-7-yodofuro[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,043 g, 4,28 mmol), Boc₂O (6,95 ml, 29,9 mmol), trietilamina (4,2 ml, 30,1 mmol), y DMAP (0,028 g, 0,229 mmol) en diclorometano (DCM) (40 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El análisis de LCMS mostró solo material de partida, y había agua visible en la mezcla de reacción (el material de partida no debe estar completamente seco). La mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 × 50 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite oscuro. El residuo se volvió a someter a las condiciones de reacción añadiendo una segunda porción de cada uno de Boc₂O (6,95 ml, 29,9 mmol), diclorometano (DCM) (40 ml), trietilamina (4,2 ml, 30,1 mmol) y DMAP (0,028 g, 0,229 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 6,5 h y después concentró a vacío. El residuo oscuro se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 120 g SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-20% a lo largo de 60 minutos) para dar el 5-[4-(bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)amino]-7-yodofuro[3,2-c]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,44 g). El análisis de RMN mostró algo de EtOAc, por lo que el sólido se disolvió en dioxano y se concentró a vacío para dar el producto exento de EtOAc junto con algo de dioxano. LC/MS (ES) m/z = 678 [M+H]⁺.

5-[4-(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-7-clorofuro[3,2-c]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 5-[7-cloro-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)furo[3,2-c]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió gota a gota tBuLi (1,7 M en pentano) (0,59 ml, 1,003 mmol) a una disolución de 5-[4-(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-7-yodofuro[3,2-c]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (307 mg, 0,453 mmol) en THF (7 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos, y después se añadió gota a gota una disolución de hexacloroetano (217 mg, 0,917 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó y se dejó calentar lentamente desde -78 °C a temperatura ambiente durante 16 horas. Después la mezcla se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl (25 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (1 × 20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 40 g de SiO₂ [columna RediSep Gold], gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-25% a lo largo de 45 minutos). El segundo pico (el primero grande) se recogió para dar el 5-[4-(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-7-clorofuro[3,2-c]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (81 mg, 0,138 mmol, 30,5% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (ES) m/z = 586, 588 [M+H]⁺. El tercer pico que eluía también se recogió y se encontró que era el 5-[7-cloro-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)furo[3,2-c]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (33 mg, 0,068 mmol, 14,99% de rendimiento), también en forma de un aceite incoloro. LC/MS (ES) m/z = 486, 488 [M+H]⁺.

7-cloro-3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina

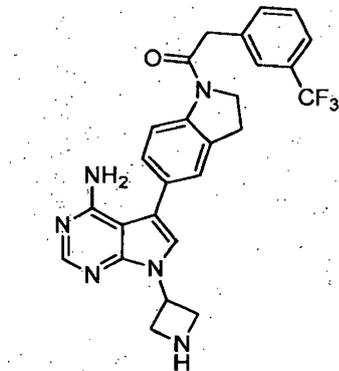
Los productos 5-[4-(bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-7-clorofuro[3,2-c]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (81 mg, 0,138 mmol) y 5-[7-cloro-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)furo[3,2-c]piridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (33 mg, 0,068 mmol) (0,206 mmol total) se combinaron en DCM y se concentraron hasta un aceite amarillo pálido. A este aceite se añadió 1,4-dioxano (0,5 ml) y a la disolución resultante se añadió HCl (4 M, dioxano) (2 ml, 8,00 mmol), y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar la 7-cloro-3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina bruta (81,5 mg, 0,227 mmol, 164% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LC-MS(ES) m/z = 286 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,64 (t, J=7,83 Hz, 2 H), 3,09 - 3,19 (m, 2 H), 6,83 (s, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H). Nota, Los NH no se observan.

7-cloro-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina

Una disolución de 7-cloro-3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina (58,9 mg, 0,206 mmol), ácido (2,5-difluorofenil)acético (35,5 mg, 0,206 mmol), HATU (78 mg, 0,206 mmol) y DIEA (0,036 ml, 0,206 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis de LCMS en este momento indicaba una conversión buena, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración, se secó en la bomba durante 1 hora, se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH en EtOAc al 0-10%) para proporcionar la 7-cloro-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (67 mg, 73,9% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) m/z = 440, 442 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3,29 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,31 (t, J=8,34 Hz, 2 H), 5,72 (s, 2 H), 7,13 - 7,34 (m, 4 H), 7,41 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,13 (d, J=8,34 Hz, 1 H). I

Ejemplo 132

7-(3-azetidínil)-5-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]acetil}-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

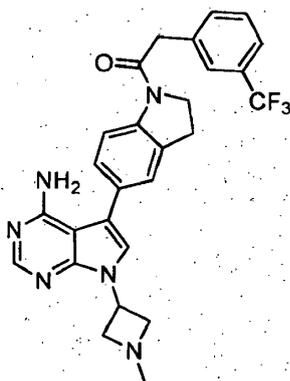


Al 3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidínacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (70 mg, 0,190 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]acetil}-2,3-dihidro-1H-indol (115 mg, 0,266 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 ml) en un vial de 5 ml con cierre hermético. Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 5 minutos, y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (21,97 mg, 0,019 mmol) y el recipiente se tapó. La mezcla de reacción después se calentó a 100°C durante una

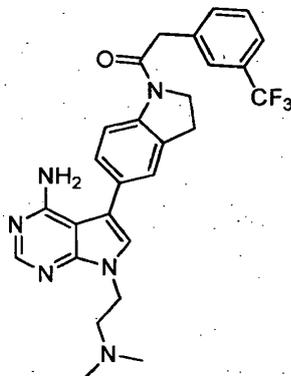
noche. Después la reacción se diluyó con agua (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x3 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se disolvió en 3 ml de DMSO y el producto se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 35%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 60%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se añadió a disolución saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron combinados con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después el producto se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN. Se añadió agua y la disolución se liofilizó. Después, al sólido blanco obtenido se añadieron 3 ml de una disolución de DCM:TFA 2:1 previamente mezclada y se dejó agitar durante 30 min. Después la reacción se concentró y después se disolvió en 3 ml de DMSO y después se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 5%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 30%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se pasó después por una columna de 0,9 mmol Stratopheres SPE PL-HCO₃ MP SPE y después se filtró y se liofilizó para aislar la 7-(3-azetidil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (48 mg, 41,6% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 493,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

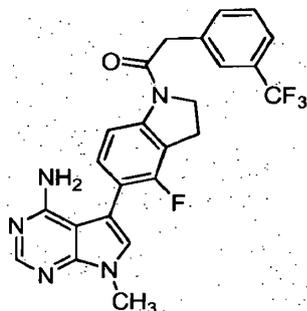
20 **7-(1-metil-3-azetidil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



A la 5-bromo-7-(1-metiletil-3-azetidil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (64 mg, 0,227 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (137 mg, 0,318 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 ml) en un recipiente de 5 ml con cierre hermético. Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 5 minutos y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (26,2 mg, 0,023 mmol) y el recipiente se tapó. La mezcla de reacción después se calentó a 100°C durante una noche. Después la reacción se diluyó con agua (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x3 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto después se disolvió en 3 ml de DMSO y el se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 20%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 45%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. Después el producto se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y la disolución se liofilizó para proporcionar la 7-(1-metilbutil-3-azetidil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (15 mg, 0,030 mmol, 13,06 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 507,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 4H), 7,38 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 6,16 (s ancho, 2H), 5,41 (quin, J = 7,20 Hz, 1 H), 4,28 (t, J = 8,34 Hz, 2H), 4,06 - 4,13 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,90 - 3,99 (m, 2H), 3,24 - 3,29 (m, 2H), 2,65 (s ancho, 3H).

Ejemplo 134**7-[2-(dimetilamino)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

- 5 A la 5-bromo-7-[2-(dimetilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (67 mg, 0,236 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (142 mg, 0,330 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (ml) en un recipiente de 5 ml con cierre hermético. Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 5 minutos, después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (27,2 mg, 0,024 mmol) y el recipiente se tapó. La mezcla de reacción después se calentó a 100°C durante una noche. Después la reacción se diluyó con agua (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x3 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 15%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 35%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen y se liofilizó. El análisis de QC de la muestra detectó algunas impurezas. El producto liofilizado se disolvió en DMSO (2,5 ml) y se purificó de nuevo por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 15%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 35%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El producto se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, se añadió agua y la disolución se liofilizó para dar la 7-[2-(dimetilamino)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (18 mg). LC/MS (ES) m/z = 509,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,05 (s ancho, 2H), 4,24 - 4,31 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,27 (t, J = 8,59 Hz, 2H), 2,70 (s ancho, 2H), 2,22 (s ancho, 6H).

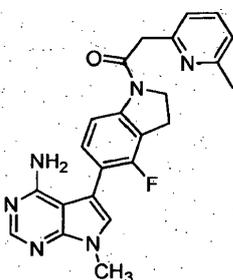
Ejemplo 135**5-(4-fluoro-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

- 30 A una suspensión de dihidrocloruro de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,56 mmol, 1 equiv) y HATU (235 mg, 0,62 mmol, 1,1 equiv) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió DIEA (314 ul, 1,80 mmol, 3,2 equiv) en una sola porción. A esta mezcla se añadió ácido [3-(trifluorometil)fenil]acético en porciones (115 mg total, 0,56 mmol, 1 equiv) a lo largo de un periodo de 1 h. Después de un total de 1,5 horas, el análisis de LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se vertió en 20 ml de agua enfriada con hielo para dar una suspensión que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó con sistema de vacío de laboratorio. El residuo sólido se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF25-40 g usando elución con gradiente de A

en CHCl_3 al 1% a A en CHCl_3 al 60% (A era una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 3200/800/80, gradiente: 0-5 min: A 1%, 5-35 min A 5-60%). El producto deseado eluyó en A al 27-32%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío para dar el producto, que el análisis de LCMS mostró que era solo 89% puro. La muestra se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice SF25-60 g usando elución con gradiente de A en EtOAc al 1% a A al 100% (A era una mezcla de MeOH en EtOAc al 10%). El producto deseado eluyó en A al 67-87%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de MeOH en DCM al 10% y se concentró a vacío hasta una suspensión (aproximadamente 2 ml). Esta mezcla se diluyó con 12 ml de MTBE. Se filtró la suspensión resultante. La torta de filtración se lavó con MTBE (3x 4 ml) y hexano (3x 4 ml), y se secó a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar la 5-(4-fluoro-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina (182 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ES) $m/z = 470$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,28 (t, $J=8,1$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,34 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H), 5,88 - 6,16 (s ancho, 1,6 H), 7,20 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,54 - 7,73 (m, 4 H), 7,92 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 136

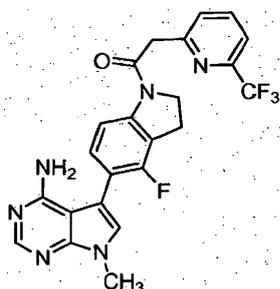
15 5-{4-fluoro-1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una suspensión de dihidrocloruro de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,56 mmol, 1 equiv) y HATU (235 mg, 0,62 mmol, 1,1 equiv) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió DIEA (412 μl , 2,36 mmol, 4,2 equiv) en una sola porción. A esta mezcla se añadió la sal de TFA del ácido (6-metil-2-piridinil)acético (148 mg) en porciones a lo largo de un periodo de 1 h. Después de un total de 2 h, el análisis de LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se vertió en 20 ml de agua enfriada con hielo para dar una suspensión que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó con sistema de vacío de laboratorio para proporcionar el producto bruto, que se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice Analogix SF25-40 g usando elución con gradiente de A en CHCl_3 al 1% a A en CHCl_3 al 60% (A era una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 3200/800/80, gradiente: 0-5 min: A 1%, 5-35 min A 5-60%). El producto deseado eluyó en A al 27-34%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice de Analogix SF25-60 g usando elución con gradiente de A en EtOAc al 1% a A al 100% (A era una mezcla de MeOH en EtOAc al 20%). El producto deseado eluyó en A al 83-100%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en 12 ml de MeOH en DCM al 10% y se concentró a vacío hasta una suspensión (aproximadamente 2 ml). Esta mezcla se diluyó con 12 ml de MTBE. La suspensión resultante se concentró a vacío para reducir hasta la mitad de volumen. La mezcla se diluyó con otros 10 ml de MTBE. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (2x 4 ml) y hexano (3x 4 ml), y se secó a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar la 5-{4-fluoro-1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina (123 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ES) $m/z = 417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,45 (s, 3H), 3,25 (t, $J=8,5$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,35 (t, $J=8,5$ Hz, 2 H), 5,90 - 6,17 (s ancho, 1,6 H), 7,12 - 7,23 (m, 3 H), 7,27 (s, 1 H), 7,66 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H). (ES) $m/z = 417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 137

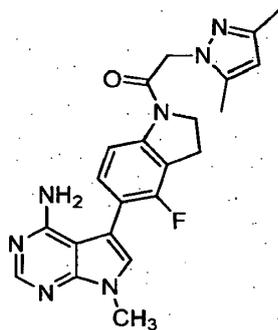
40 5-{4-fluoro-1-[(6-(trifluorometil)-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina



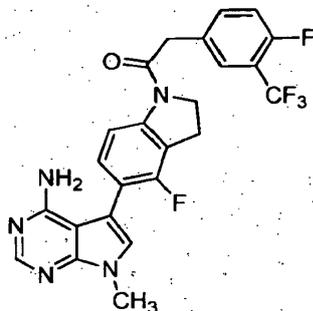
A una suspensión de dihidrocloruro de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,56 mmol, 1 equiv) y HATU (235 mg, 0,62 mmol, 1,1 equiv) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió DIEA (412 μ l, 2,36 mmol, 4,2 equiv) en una sola porción. A esta mezcla se añadió ácido [6-(trifluorometil)-2-piridinil]acético (179 mg) en porciones a lo largo de un periodo de 1 hora. Después de 30 minutos adicionales, el análisis de LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se vertió en 20 ml de agua enfriada con hielo para dar una suspensión que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó con sistema de vacío de laboratorio para dar el producto bruto, que se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice Analogix SF25-40 g usando elución con gradiente de A en CHCl_3 al 1% a A en CHCl_3 al 65% (A era una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 3200/800/80, gradiente: 0-5 min: A 1%, 5-35 min A 5-60%). El producto eluyó alrededor con A al 26-31%. Las fracciones combinadas con producto se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice de Analogix SF25-60 g usando elución con gradiente de A en EtOAc al 1% a A al 75% (A era una mezcla de MeOH en EtOAc al 20%). El producto deseado eluyó en A al 51-70%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en 12 ml de MeOH en DCM al 10% y se concentró a vacío hasta una suspensión (aproximadamente 1 ml). Esta mezcla se diluyó con 12 ml de MTBE. La suspensión resultante se concentró a vacío para reducir hasta la mitad de volumen. La mezcla se diluyó con otros 10 ml de MTBE. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (2x 4 ml) y hexano (3x 4 ml), y se secó a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar la 5-(4-fluoro-1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (205 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ES) $m/z = 471$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,28 (t, $J=8,5$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,22 (s, 2 H), 4,38 (t, $J=8,6$ Hz, 2 H), 5,90 - 6,19 (s ancho, 1,5 H), 7,20 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,10 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1H).

Ejemplo 138

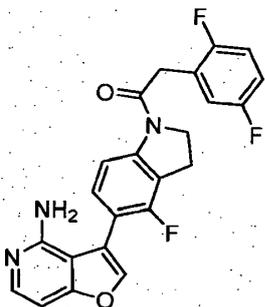
5-(1-[[3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una suspensión de dihidrocloruro de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,56 mmol, 1 equiv) y HATU (235 mg, 0,62 mmol, 1,1 equiv) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió DIEA (314 μ l, 1,80 mmol, 3,2 equiv) en una sola porción. A esta mezcla se añadió ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético (87 mg, 0,56 mmol, 1 equiv) en porciones a lo largo de un periodo de 1 h. Después de otros 30 min, el análisis de LCMS mostró que quedaba todavía 27% de amina de partida. A la mezcla se añadieron 18 mg de ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético. Después de 1 hora, la mezcla se vertió en 20 ml de agua helada para dar una suspensión, que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó con sistema de vacío de laboratorio para proporcionar el producto bruto, que se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice Analogix SF25-40 g usando elución con gradiente de A en CHCl_3 al 1% a A en CHCl_3 al 65% (A era una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 3200/800/80, gradiente: 0-5 min: A 1%, 5-35 min A 5-60%). Había impurezas que se movían cerca (se movían con el frente) con tiempo de retención ligeramente menor. El producto deseado eluyó en A al 29-35%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice de Analogix SF25-60 g usando elución con gradiente de A en EtOAc al 1% a A al 100% (A era una mezcla de MeOH en EtOAc al 20%). El producto deseado eluyó en A al 90-100%. De nuevo, había una impureza no polar con un tiempo de retención ligeramente menor. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en 12 ml de MeOH en DCM al 10% y se concentraron a vacío. El residuo húmedo se diluyó con 12 ml de MTBE. La suspensión resultante se concentró a vacío para reducir hasta la mitad de volumen. La mezcla se diluyó con otros 6 ml de MTBE. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (2x 4 ml) y hexano (3x 4 ml), y se secó a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar la 5-(1-[[3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (98 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ES) $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,10 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,29 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,34 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,93 - 6,17 (s ancho, 1,5 H), 7,21 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,87 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 139**5-(4-fluoro-1-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

- 5 A una suspensión de dihidrocloruro de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,56 mmol, 1 equiv) y HATU (235 mg, 0,62 mmol, 1,1 equiv) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió DIEA (314 μ l, 1,80 mmol, 3,2 equiv) en una sola porción. A esta mezcla se añadió ácido [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]acético en porciones (125 mg total, 0,56 mmol, 1 equiv) a lo largo de un periodo de 1 h. Después de 1 hora adicional, la mezcla se vertió en 20 ml de agua helada para dar una suspensión, que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó con sistema de vacío de laboratorio para proporcionar el producto bruto, que se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice Analogix SF25-40 g usando elución con gradiente de A en CHCl_3 al 1% a A en CHCl_3 al 65% (A era una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 3200/800/80, gradiente: 0-5 min: A 1%, 5-35 min A 5-60%). El producto deseado eluyó en A al 30-36%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se absorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice de Analogix SF25-60 g usando elución con gradiente de A en EtOAc al 1% a A al 75% (A era una mezcla de MeOH en EtOAc al 20%). El producto deseado eluyó en A al 34-64%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de MeOH en DCM al 10% y se concentraron a vacío. El volumen se redujo a aproximadamente 4 ml, y la mezcla se diluyó con 10 ml de MTBE. La suspensión resultante se concentró a vacío hasta una pasta húmeda que se diluyó con otros 10 ml de MTBE. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (3 x 4 ml) y se secó a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar la 5-(4-fluoro-1-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (181 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ES) m/z = 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,28 (s, $J=8,3$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,03 (s, 2 H), 4,34 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H), 5,87 - 6,19 (s ancho, 1,6 H), 7,20 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 1 H), 7,73 (d, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 140**3-{1-[[2,5-difluorofenil]acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina****5-(4-aminofuro[3,2-c]piridin-3-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 30 La 3-bromofuro[3,2-c]piridin-4-amina (310 mg, 1,455 mmol), 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (577 mg, 1,589 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (65 mg, 0,080 mmol), 1,4-dioxano (15 ml), y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (4,5 ml, 4,50 mmol) se añadieron a un matraz de 200 ml equipado con un refrigerante de reflujo. El matraz se evacuó y se llenó con nitrógeno 4 veces, y después la mezcla se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. El análisis de LCMS mostró la conversión completa y limpia, por lo que se enfrió y se filtró a través de Celite, aclarando con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con disolución acuosa semisaturada de NaHCO_3 (50 ml), y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 60 g de SiO_2 , gradiente de EtOAc en hexanos al 10%-75% a lo largo de 60 minutos) para dar el 5-(4-aminofuro[3,2-

c]piridin-3-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (205 mg, 0,555 mmol, 38,1% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) $m/z = 370 [M+H]^+$

3-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina

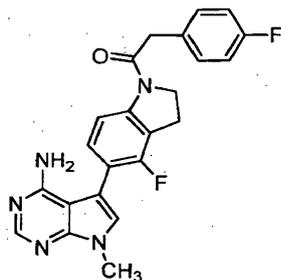
5 Una mezcla de 5-(4-aminofuro[3,2-c]piridin-3-il)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (205 mg, 0,555 mmol) y HCl, 4,0 M en dioxano (2775 μ l, 11,10 mmol) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar la 3-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina (226 mg, 0,555 mmol, 100% de rendimiento), en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (ES) $m/z = 270 [M+H]^+$.

3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina

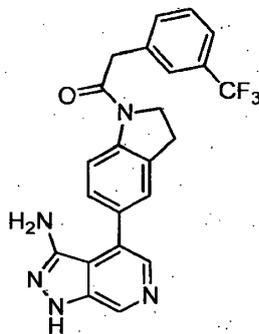
10 Una mezcla de 3-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina (190 mg, 0,555 mmol), ácido 2,5-difluorofenilacético (100 mg, 0,583 mmol), HATU (232 mg, 0,611 mmol), y base de Hunig (0,388 ml, 2,221 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis de HPLC indicó el consumo completo del material de partida, por lo que la mezcla se vertió en agua (30 ml), la suspensión se agitó durante unos minutos, y el precipitado se recogió por filtración a vacío y se secó en el horno de vacío durante una
15 noche para dar la 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (209 mg, 0,469 mmol, 84% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC/MS (ES) $m/z = 424 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,26 - 3,31 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,38 (t, $J = 8,46$ Hz, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 6,95 (d, $J = 5,81$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,35 (m, 4 H), 7,87 (d, $J = 6,06$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H).

Ejemplo 141

20 **5-{4-fluoro-1-[(4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



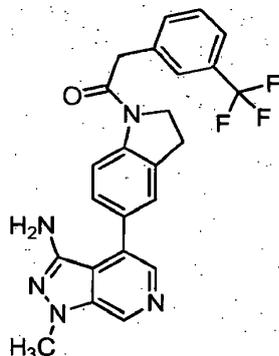
A una suspensión de dihidrocloruro de 5-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,56 mmol, 1 equiv) y HATU (235 mg, 0,62 mmol, 1,1 equiv) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió DIEA (314 μ l, 1,80 mmol, 3,2 equiv) en una sola porción. A esta mezcla se añadió ácido (4-fluorofenil)acético en porciones (97 mg total, 0,56 mmol, 1 equiv) a lo largo de un periodo de 1 h. Después de 1 hora adicional, la mezcla se vertió en 20 ml de agua helada para dar una suspensión, que se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó con sistema de vacío de laboratorio para proporcionar el producto bruto. Este material se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se adsorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice Analogix SF25-40 g usando elución con gradiente de A en $CHCl_3$ al 1% a A en $CHCl_3$ al 65% (A era una
25 mezcla de $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 3200/800/80, gradiente: 0-5 min: A 1%, 5-35 min A 5-60%). El producto deseado eluyó en A al 28-32%. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH en DCM al 10% y se adsorbió en un cartucho de carga en seco. La purificación se hizo en un cartucho de gel de sílice de Analogix SF25-60 g usando elución con gradiente de A en EtOAc al 1% a A al 75% (A era una mezcla de MeOH en EtOAc al 20%). El producto deseado eluyó en A al 36-60% (como un pico ancho). Las fracciones combinadas se
30 concentraron a vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de MeOH en DCM al 10% y se concentraron a vacío. El volumen se redujo a aproximadamente 5 ml, y la mezcla se diluyó con 10 ml de MTBE. La suspensión resultante se concentró a vacío hasta una pasta húmeda que se diluyó con otros 10 ml de MTBE. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (3x 4 ml) y se secó a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar la 5-{4-fluoro-1-[(4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (148 mg) en forma de sólido
35 blanco. LC-MS (ES) $m/z = 420 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3,25 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,30 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H), 5,89 - 6,17 (s ancho, 1 h), 7,15 - 7,21 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,32 - 7,35 (m, 2 H), 7,93 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ejemplo 142**4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina****3-cloro-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-4-piridinacarbonitrilo**

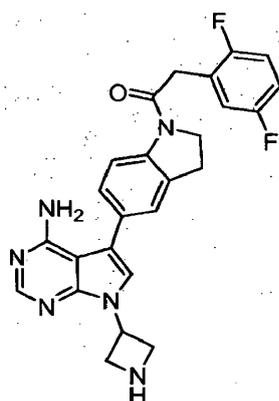
- 5 Al 3,5-dicloro-4-piridinacarbonitrilo (300 mg, 1,74 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (823 mg, 1,908 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético se añadió 1,4-dioxano (5 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (2,5 ml). Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 5 minutos y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (200 mg, 0,173 mmol). Después el vial se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. Después la reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y después se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. Después el sólido bruto se disolvió en 3 ml de DMF y se cargó en una columna de 50 g Biotage SNAP acondicionada con hexano y se purificó por cromatografía en gel de sílice con gradiente de EtOAc en hexano de 0 a 60% a lo largo de 30 minutos. Las fracciones con el producto deseado se mezclaron y se concentraron. Después el aceite semisólido se trató con 20 ml de DCM/hexano al 5% para inducir la precipitación. El sólido se aisló por filtración para dar el 3-cloro-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-4-piridinacarbonitrilo (421 mg, 54,9% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC/MS (ES) m/z = 442,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,69 (s, 1 H), 7,56 - 7,67 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 4,31 (t, J = 8,59 Hz, 2H); 4,06 (s, 2H), 3,29 (t, 3H).

4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina

- 20 Al 3-cloro-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-4-piridinacarbonitrilo (80 mg, 0,181 mmol) se añadió monohidrato de hidrazina (0,266 ml, 5,43 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético con etanol (3 ml). Después la reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. Se observaba 80% de producto y 20% de material de partida. Se añadió monohidrato de hidrazina (0,266 ml, 5,43 mmol) adicional y se continuó calentando durante una noche. La reacción se concentró y después se disolvió en 3 ml de DMSO y el se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 17%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 42%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. Después el residuo se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, se añadió agua y la disolución se liofilizó para proporcionar la 4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina (20 mg, 25,3% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 438,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,74 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,56 - 7,67 (m, 3H), 7,44 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 4,61 (s ancho, 2H), 4,30 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,26 - 3,30 (m, 2H).

Ejemplo 143**1-metil-4-(1-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina**

5 Al 3-cloro-5-(1-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-4-piridinacarbonitrilo (80 mg, 0,181 mmol) se añadió metilhidrazina (0,286 ml, 5,43 mmol) en un vial de 5 ml con cierre hermético con etanol (3 ml). Después la reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. Se observó conversión incompleta. Se añadió metilhidrazina (0,286 ml, 5,43 mmol) adicional y se continuó calentando durante una noche. La reacción se concentró, se disolvió en 3 ml de DMSO y el se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 17%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 42%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El producto se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y la disolución se liofilizó para dar la 1-metil-4-(1-([3-(trifluorometil)fenil]acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina (34 mg, 41,6% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC/MS (ES) m/z = 452,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 - 7,66 (m, 3H), 7,43 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 4,67 (s ancho, 2H), 4,30 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,29 (t, 2H).

Ejemplo 144**20 7-(3-azetidínil)-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina**

25 Al 3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-azetidínacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (70 mg, 0,190 mmol) y 1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (106 mg, 0,266 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 ml) en un recipiente de 5 ml con cierre hermético. Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 5 min, después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (21,97 mg, 0,019 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante una noche.

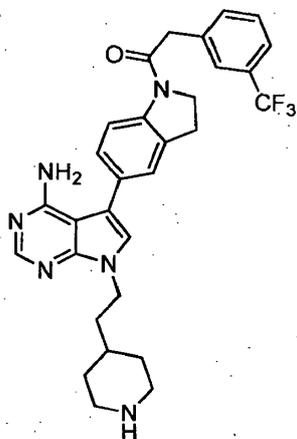
30 Después la reacción se diluyó con agua (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x3 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron, después se disolvieron en 3 ml de DMSO y se purificaron por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 35%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 60%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y

concentraron. El residuo se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y la mezcla se liofilizó para dar un sólido blanco.

Se añadieron 3 ml de una disolución de DCM:TFA 2:1 previamente mezclada al sólido blanco, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después la reacción se concentró y después se disolvió en 3 ml de DMSO y después se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 5%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 30%, TFA al 0,1%) con detección UV a 220 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó después se pasó por una columna de 0,9 mmol Stratopheres SPE PL-HCO₃ MP SPE y el filtrado se liofilizó para dar la 7-(3-azetidil)-5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (47 mg) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 461,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s ancho, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 4H), 5,70 (qd, J = 7,71, 7,96 Hz, 1 H), 4,54 - 4,65 (m, 2H), 4,47 (s ancho, 2H), 4,31 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,29 (t, J = 8,46 Hz, 2H).

Ejemplo 145

7-[2-(4-piperidinil)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

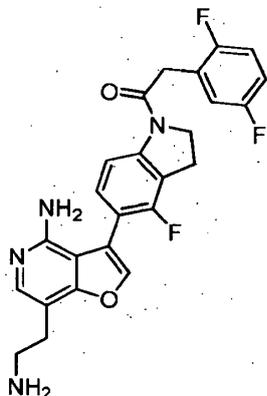


Al 4-[2-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (80 mg, 0,189 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (114 mg, 0,264 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 ml) en un recipiente de 5 ml con cierre hermético. Después la mezcla se burbujeó con N₂ gaseoso durante 5 min, después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (21,79 mg, 0,019 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante una noche.

Después la reacción se diluyó con agua (2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x3 ml). Después los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 40%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 65%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedó se añadió disolución saturada de NaHCO₃ y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN, después se añadió agua y la mezcla se liofilizó para dar un sólido blanco.

Al sólido blanco se añadieron 3 ml de una disolución de DCM:TFA 2:1 previamente mezclada y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después la reacción se concentró y el residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y después se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson usando el software Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, 50x30,00 mm 5 micrómetros, experimento de 7,3 minutos (47 ml/min, ACN/H₂O al 5%, TFA al 0,1% a ACN/H₂O al 30%, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con producto se combinaron y se redujo el volumen para separar la mayor parte del MeCN. El agua que quedó se pasó por una columna de 0,9 mmol Stratopheres SPE PL-HCO₃ MP SPE y después el filtrado se liofilizó para aislar la 7-[2-(4-piperidinil)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (56 mg) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 549,6 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 - 8,58 (m, 1H), 8,38 - 8,40 (m, 1H), 8,23-8,30 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,68 (s, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 4,24 - 4,32 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,22 - 3,29 (m, 4H), 2,77 - 2,87 (m, J = 11,87 Hz, 2H), 1,86 - 1,92 (m, 2H), 1,79 (q, J = 7,07 Hz, 2H), 1,48 (s ancho, 1 H), 1,26 - 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 146

7-(2-aminoetil)-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina**3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-amina**

- 5 Una disolución de NIS (130 mg, 0,578 mmol) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (190 mg, 0,449 mmol) en DMF (2,5 ml) a -40°C, y la mezcla se agitó y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Se agitó durante 25 horas, después se vertió en agua (25 ml) y se agitó durante unos minutos. El precipitado se recogió por filtración con vacío.
- 10 Después el sólido húmedo se aclaró en otro matraz con filtro usando DCM (50 ml), y el filtrado se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró a vacío para dar la 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-amina (252 mg) en forma de un sólido oscuro. LC/MS (ES) m/z = 550 [M+H]⁺.

(3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) y ({5-[4-(bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)amino]-7-yodofuro[3,2-c]piridin-3-il]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}carbonil)(2,5-difluorofenil)propanedioato de bis(1,1-dimetiletilo)

- 15 Una mezcla de 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-amina (252 mg, 0,459 mmol), Boc₂O (700 mg, 3,21 mmol), trietilamina (0,45 ml, 3,25 mmol) y DMAP (5 mg, 0,041 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. El análisis de LCMS indicaba que no había conversión, por lo que se añadió otra porción de Boc₂O (770 mg, 3,53 mmol) y se continuó la agitación durante 16 horas más. El análisis de LCMS todavía mostraba conversión incompleta (estaba presente todavía aproximadamente 25%), por lo que se añadió una tercera porción de Boc₂O (628 mg, 2,88 mmol) y se continuó la agitación durante otras 5 horas. El análisis de LCMS mostró una conversión casi completa, por lo que la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 60 g de SiO₂, gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-35% a lo largo de 45 minutos) para dar el (3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (63 mg) en forma de una película amarilla. Eluyó otro pico principal y también se recogió para dar un derivado tetra-Boc, que se asignó como el ({5-[4-(bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)amino]-7-yodofuro[3,2-c]piridin-3-il]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}carbonil)(2,5-difluorofenil)propanedioato de bis(1,1-dimetiletilo) (174 mg) por RMN.

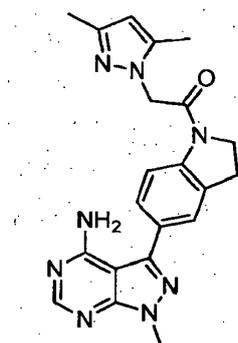
7-(2-aminoetil)-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina

- 30 Una mezcla de (3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-yodofuro[3,2-c]piridin-4-il)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (63 mg, 0,084 mmol), ({5-[4-(bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)amino]-7-yodofuro[3,2-c]piridin-3-il]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}carbonil)(2,5-difluorofenil)propanedioato de bis(1,1-dimetiletilo) (174 mg, 0,183 mmol), terc-butil-N-[2-(trifluoroboranuidil)etil]carbamato de potasio (136 mg, 0,542 mmol), acetato de paladio(II) (6 mg, 0,027 mmol), RuPhos (25 mg, 0,054 mmol), y carbonato de cesio (265 mg, 0,813 mmol) en tolueno (3 ml) y agua (1 ml) se desgaseó con nitrógeno durante 10 minutos. El recipiente de 20 ml se cerró herméticamente y se agitó enérgicamente a 95°C durante 14 horas. Se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (15 ml), y se lavó con disolución acuosa semisaturada de NaHCO₃ (15 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (15 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 × 15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a vacío para dar una espuma amarilla. El residuo se agitó con HCl, 4,0 M en dioxano (5 ml, 20,00 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se añadió a HCl 1 M (15 ml). Esta mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 15 ml). Después la capa acuosa se hizo básica con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (a aproximadamente pH 9) y se extrajo con cloruro de metileno (3 × 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se cargó en seco en gel de sílice (0,5 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix, 24 g de SiO₂, gradiente de DCM a 75% DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1 a lo largo de 40 minutos) para dar 12 mg del producto. El análisis de RMN no era agudo, por lo que el material se recogió en THF, se añadió HCl 4 M in dioxano y se concentró de nuevo a vacío para dar la sal bis-HCl. Después el material se purificó por

HPLC de fase inversa HPLC (Gilson, 20 mm x 50 mm C18, gradiente de CH₃CN en agua de 5% a 30% con TFA al 0,1%, 8 minutos) para dar el producto puro deseado. Las fracciones de producto se concentraron a vacío, se destilaron azeotrópicamente dos veces con acetonitrilo, se recogieron en una mezcla de DCM y MeOH, y se pasó a través de un cartucho de resina de MP SratoSpheres SPE PL-HCO₃. Después el filtrado se concentró a vacío para dar la base libre de la 7-(2-aminoetil)-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina (3 mg) en forma de un sólido blanco. LC/MS (ES) m/z = 467 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroFORM-d) δ 2,93 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 3,08 (t, J = 6,70 Hz, 2 H), 3,36 (t, J = 8,21 Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 4,31 (t, J = 8,59 Hz, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 6,96 - 7,05 (m, 1 H), 7,05 - 7,16 (m, 2 H), 7,33 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,34 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 147

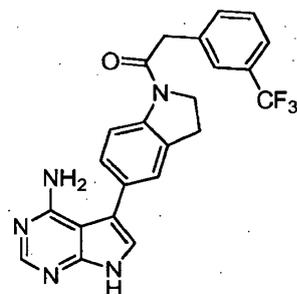
3-{1-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



Se añadió gota a gota DIPEA (1,158 ml, 6,63 mmol) a una mezcla en agitación de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina,2HCl (500 mg, 1,474 mmol) y ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético (239 mg, 1,474 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La disolución después se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota lentamente T3P (50% en peso en acetato de etilo) (1,053 ml, 1,769 mmol) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se dejó en el baño de hielo y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis de HPLC indicaba que quedaba algo de material de partida, por lo que se añadieron 0,2 eq (0,175 ml) adicionales de disolución de T3P. Después de agitar 1 hora, el análisis de HPLC no mostró cambio, se añadió DIPEA (1 eq., 0,26 ml) adicional, y se continuó agitando 1 hora, momento en el que no había conversión. Se añadieron 24 mg adicionales de ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético y la mezcla se agitó 1 hora - sin cambio. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo:isopropanol 10:1 (5 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ durante una noche, después se filtraron y evaporaron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (cartucho Analogix SF25-60g) eluyendo con metanol-cloroformo al 0-5% proporcionó el producto puro en forma de un polvo blanquecino. Se combinaron las fracciones impuras y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (cartucho Analogix SF15-24g) eluyendo con metanol-cloroformo al 0-5% para dar el producto puro adicional. Los productos combinados se secaron con alto vacío para dar la 3-{1-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (376 mg) en forma de un polvo blanquecino. LC-MS (ESI) 403,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (s, 1 H) 8,12 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,46 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 4,29 (t, J=8,5 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,30 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) (no se observaron protones de NH₂).

Ejemplo 148

5-{1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

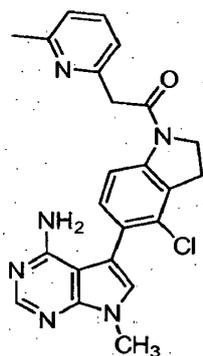


Una mezcla de 5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (101 mg, 0,474 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol (204 mg, 0,474 mmol), Pd₂(dba)₃ (8,68 mg, 0,00948 mmol) y K₃PO₄ (218 mg, 0,948 mmol) en 6 ml de dioxano y 2 ml de agua en un tubo de microondas, se desgasificó y se hizo un barrido con nitrógeno 3x, seguido de la adición de tetrafluoroborato de tri-(t-butil)fosfonio

(5,50 mg, 0,019 mmol). La mezcla se desgasificó y se hizo un barrido con nitrógeno 4x. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C. A las 4 h, el análisis de LCMS mostró que no había material de partida. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió EtOAc a la mezcla. La capa superior de EtOAc se separó de la capa inferior con cuidado para evitar la perturbación del resto de Pd. La capa de EtOAc se evaporó en el rotavapor hasta sequedad para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se purificó por columna ultrarrápida (cartucho de sílice SF 15-24g), eluyendo con DCM-MeOH en DCM al 10%. Las fracciones con el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad. El sólido se trituró en MeOH y el residuo se filtró y se secó para dar la 5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanquecino. LC/MS $[M+1]^+$ 438. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,27 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 5,99 (s, 2 H), 7,18 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,34 (s, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 3 H), 7,68 (s, 1 H), 8,09-8,12 (m, 2 H), 11,74 (s, 1 H).

Ejemplo 149

5-[4-cloro-1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol

A una disolución agitada de 4-cloroindol (5 mg, 33,0 mmol) en ácido acético (50 ml) a 12°C en atmósfera de nitrógeno se añadió cianoborohidruro sódico (6,84 mg, 109 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 12°C durante 2 horas. El análisis de LCMS indicaba la conversión completa, por lo que la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml), se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con gránulos de hidróxido sódico en porciones, hasta que la mezcla era fuertemente básica. La mezcla después se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-30%) para proporcionar el 4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (4,0 g) en forma de un aceite incoloro. LC-MS(ES) m/z = 154 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,94 (t, J=8,59 Hz, 2 H), 3,47 (td, J=8,72, 1,77 Hz, 2 H), 5,83 (s ancho, 1 H), 6,40 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 6,50 (d, J=8,08 Hz, 1 H), 6,90 (t, J=7,96 Hz, 1 H).

4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una disolución de 4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (4,0 g, 26,0 mmol), Boc₂O (6,05 ml, 26,0 mmol), DIEA (9,10 ml, 52,1 mmol), DMAP (0,318 mg, 2,60 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS indicaba la conversión completa. La mezcla de reacción se vertió en HCl 0,1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el 4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,36 g) en forma de un semisólido aceitoso amarillo. LC-MS(ES) m/z = 198 $[M+H-t-Bu]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 (s, 9 H), 3,07 (t, J=8,72 Hz, 2 H), 3,95 (t, J=8,72 Hz, 2 H), 6,98 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 7,19 (t, J=8,08 Hz, 1 H), 7,48 - 7,70 (m, 1 H).

5-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una disolución de 4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,36 g, 25,07 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se añadió una disolución de NBS (4,91 g, 27,6 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis de LCMS indicaba una buena conversión, por lo que la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio (disolución saturada, 300 ml), y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-30%, columna de gel de sílice de 200 g) para proporcionar el 5-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,5 g) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) m/z = 276, 278 $[M+H-t-Bu]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 (s, 9 H), 3,01 - 3,18 (m, 2 H), 3,88 - 4,03 (m, 2 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H).

4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una suspensión agitada de 5-bromo-4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,5 g, 16,54 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,04 g, 19,84 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,675 g, 0,827 mmol), acetato de

potasio (3,25 g, 33,1 mmol) se calentó a 100 °C durante una noche. El análisis de LCMS indicaba una buena conversión y la mezcla de reacción se dejó enfriar, después se vertió en NaCl(disolución ac. sat.), H₂O 1:1, (200 ml) y acetato de etilo (300 ml), se agitó y se filtró a través de celita. La mezcla resultante se separó y la capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-25%, columna de gel de sílice de 400 g) para proporcionar el 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,6 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS(ES) m/z = 380 [M+H]⁺ and 324 [M+H-t-Bu]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (s, 12 H), 1,50 (s, 9 H), 3,05 (t, J=8,84 Hz, 2 H), 3,96 (t, J=8,72 Hz, 2 H), 7,41 - 7,68 (m, 2 H).

5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de 5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (510 mg, 2,246 mmol), 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (853 mg, 2,246 mmol), Pd₂(dba)₃ (103 mg, 0,112 mmol) y fosfato potásico (K₃PO₄) (954 mg, 4,49 mmol) y (t-Bu)₃PHBF₄ (6,52 mg, 0,022 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3,3 ml) en un tubo con cierre hermético se calentó a 100°C en una placa calefactora con agitación. En este momento, el análisis de LCMS indicaba una buena conversión, por lo que la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (aproximadamente 100 ml), se concentró hasta un volumen mínimo (aproximadamente 40 ml), después se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 0-100%, columna de gel de sílice 40 g) para proporcionar 5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,716 g) en forma de un sólido amarillo. LC-MS(ES) m/z = 400 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 (s, 9 H), 3,14 (t, J=8,59 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H), 5,73 - 6,04 (m, 2 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,57 - 7,80 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H).

5-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl

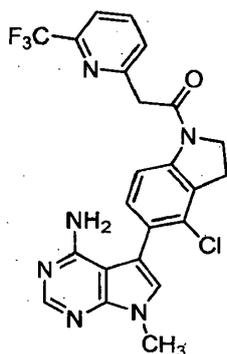
Una suspensión de 5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,716 g, 1,791 mmol) en HCl (4 M, dioxano) (30 ml, 120 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis de LCMS indicaba una buena conversión. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar la 5-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (667 mg, 1,790 mmol, 100% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) m/z = 300 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,05 (t, J=8,59 Hz, 2 H), 3,56 - 3,63 (m, 2 H), 3,81 - 3,98 (m, 8 H), 6,55 - 6,62 (m, 1 H), 7,01 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H).

5-{4-cloro-1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una disolución de 5-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (300 mg, 0,805 mmol), sal de TFA del ácido (6-metil-2-piridinil)acético (213 mg, 0,805 mmol), HATU (306 mg, 0,805 mmol), en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadió DIEA (0,562 ml, 3,22 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se vertió en agua y se agitó durante 1 hora. Se formó un precipitado marrón que se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en aproximadamente 25 ml de cloroformo, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en cloroformo al 0-100% --> MeOH en EtOAc al 0-10%, columna de 24 g) para proporcionar la 5-{4-cloro-1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (144 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS(ES) m/z = 433 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,45 (s, 3 H), 3,24 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,35 (t, J=8,46 Hz, 2 H), 5,69 - 6,08 (m, 2 H), 7,16 (t, J=6,82 Hz, 2 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,66 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H).

Ejemplo 150

5-(4-cloro-1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una disolución de 5-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,2HCl (300 mg, 0,805 mmol), ácido [6-(trifluorometil)-2-piridinil]acético (90% en peso) (183 mg, 0,805 mmol), HATU (306 mg, 0,805 mmol), en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadió DIEA (0,562 ml, 3,22 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se vertió en agua y se agitó durante 1 hora. Se formó un precipitado marrón que se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en aproximadamente 25 ml de cloroformo y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en cloroformo al 0-100% → MeOH en EtOAc al 0-10%, columna de 24 g) para proporcionar la 5-(4-cloro-1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (161,5 mg) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS(ES) m/z = 487 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4:22 (s, 2 H), 4,37 (t, J=8,34 Hz, 2 H), 5,72 - 6,02 (m, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,71 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 8,10 (t, J=7,96 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H).

Ejemplo 151 - Composición de la Cápsula

Se produce una forma de dosificación oral para administrar la presente invención rellenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con los ingredientes en las proporciones mostradas en la Tabla I, presentada a continuación.

Tabla I

INGREDIENTES	CANTIDADES
1-metil-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Compuesto del Ejemplo 1)	7 mg
Lactosa	53 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Ejemplo 152 - Composición Parenteral Inyectable

Se produce una forma inyectable para administrar la presente invención agitando la 3-[1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina al 1,7% en peso (compuesto del ejemplo 2) en propilenglicol en agua al 10% en volumen.

Ejemplo 153 - Composición de Comprimidos

La sacarosa, el sulfato de calcio dihidrato y un inhibidor de PERK como se muestra a continuación en la tabla II, se mezclan y se granulan en las proporciones mostradas con una disolución de gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico, se tamizan y se comprimen en un comprimido.

Tabla II

INGREDIENTES	CANTIDADES
3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (compuesto del ejemplo 3)	12 mg
sulfato cálcico dihidrato	30 mg
Sacarosa	4 mg
almidón	2 mg
talco	1 mg
Ácido esteárico	0,5 mg

Actividad Biológica**Ensayo de quinasas del retículo endoplásmico de tipo PKR (PERK) (formato de HTRF)**

Fuente de la enzima PERK: El dominio citoplásmico GST-PERK (536-1116) se compró a Invitrogen (www.invitrogen.com) referencia en catálogo: #PV5106.

5 Fuente del sustrato: eIF2 α : eIF2 α humano de longitud completa-6-His se purifica a partir de la expresión en baculovirus en células de insecto Sf9. La proteína eIF2 se intercambia con tampón mediante diálisis en PBS, se modifica químicamente mediante NHS-LC-Biotina y después se intercambia con tampón por diálisis en TRIS 50 mM pH 7,2/NaCl 250 mM/DTT 5 mM. La proteína se divide en alícuotas y se almacena a -80 ° C.

10 Disolución de inactivación: La disolución de inactivación se prepara en el momento y cuando se añade a las reacciones da concentraciones finales de anticuerpo contra eIF2-fosfo-ser51 4 nM (adquirido en Millipore, n° de catálogo 07-760, www.millipore.com), IgG dirigida contra conejo marcada con Eu-1024 4 nM (adquirida en Perkin Elmer, n° de catálogo AD0083), estreptavidina 40 nM Surelight APC (adquirida en Perkin Elmer, n° de catálogo AD0201) y EDTA 15 mM.

15 Las reacciones se llevaron a cabo en placas de pequeño volumen de poliestireno de 384 pocillos negras (Grenier, n° 784076) en un volumen final de 10 μ l. El volumen de reacción contiene, en concentraciones finales, HEPES 10 mM, MgCl₂ 5 mM, ATP 5 μ M, DTT 1 mM, CHAPS 2 mM, 6-His-EIF2a biotinilado 40 nM y GST-PERK 0,4 nM (536-1116). Los ensayos se llevaron a cabo añadiendo la disolución de GST-PERK a placas de ensayo que contenían compuestos y se pre-incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia por la adición de ATP y disolución de sustrato EIF2 α . Se añade la disolución de inactivación después de una hora de incubación a temperatura ambiente. Las placas se cubren durante 2 horas a temperatura ambiente antes de determinar la señal. La señal resultante se cuantifica en un lector Viewlux (PerkinElmer). La señal de APC se normaliza respecto a la señal de europio transformando los datos mediante un cálculo de APC/Eu.

25 Los compuestos a analizar se disolvieron en DMSO hasta 1,0 mM y se hicieron diluciones seriadas de 1 a 3 con DMSO a lo largo de 11 diluciones. Se transfirieron 0,1 μ l de cada concentración al correspondiente pocillo de una placa de ensayo. Esto crea un intervalo de concentraciones del compuesto finales de 0,00017 a 10 μ M.

Los datos para las curvas de concentración-respuesta se representaron como % de inhibición, calculado con la fórmula de reducción de datos $100 \cdot (1 - (U1 - C2) / (C1 - C2))$ frente a la concentración de compuesto, donde U es el valor desconocido, C1 es el valor de control medio obtenido para DMSO al 1% y C2 es el valor de control medio obtenido para EDTA 0,1 M. Los datos se ajustaron con una curva descrita por:

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left[\frac{10x}{10c} \right]^D}$$

30 en la que A es la concentración [M] y mínima, B es la y máxima, D es el factor de la pendiente, y x es el log₁₀ del compuesto. Los resultados para cada compuesto se registraron como pCI50 calculada como se indica a continuación:

$$pCI50 = -\text{Log}_{10}(K)$$

35 **Abreviaturas usadas**

APC, Alofocianina

ATP, trifosfato de adenosina

BSA, albúmina de suero bovino

CHAPS 3-[(3-Colamidopropil)-dimetilamonio]-1-propanosulfonato

40 DMSO, dimetilsulfóxido

DTT, ditiotreitól

EDTA, ácido etilendiaminatetraacético

Eu, Europio

- HEPES, ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-2-etanosulfónico
HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento/presión
KCl, Cloruro de potasio
M, molar
5 mg, miligramos
MgCl₂, cloruro magnésico
ml, mililitros
mM, milimolar
nM, nanomolar
10 pM, picomolar
MOPS, ácido 3-morfolinopropanosulfónico
NaCl, cloruro sódico
NCBI, Centro nacional para la información biotecnológica
PBS, disolución salina tamponada con fosfato
15 Tris HCl, hidrocloreuro de tris(hidroximetil)aminometano
μM o uM, micromolar

Se ensaya en los compuestos de la invención la actividad contra la PERK en el ensayo anterior.

Todos los compuestos de los ejemplos se ensayaron en general de acuerdo con el ensayo enzimático de PERK anterior y en al menos un experimento presentaban un valor de pCI₅₀: ≥ 7,5 contra PERK.

- 20 El compuesto del Ejemplo 7 se ensayó en general de acuerdo con el ensayo enzimático de PERK anterior y en al menos un grupo de experimentos presentaba un valor medio de pCI₅₀ de PERK de 8,5 contra PERK.

Los compuestos de los ejemplos 4, 6, 14, 19, 22, 23, 42, 55, 82, 93, 102, 119, 121, 138, y 146 se ensayaron en general de acuerdo con el ensayo enzimático de PERK anterior y al menos un grupo de experimentos presentaba un valor medio de pCI₅₀: ≥ 8,6 contra PERK.

- 25 Los compuestos de los ejemplos 9, 13, 18, 30, 31, 44, 59, 62, 64, 73, 74, 81, 89, 92, 111, 125, 131, 133, 134, 136, 137 y 143 se ensayaron en general de acuerdo con el ensayo de PERK anterior y al menos un grupo de experimentos presentaba un valor medio de pCI₅₀: ≥ 9,0.

- 30 Los compuestos de los Ejemplos 28, 29, 33, 34, 37, 45, 46, 53, 71, 90, 91, 96, 100, 112, 114, 127, 130, 141, 144 y 148 se ensayaron en general de acuerdo con el ensayo de PERK anterior y al menos un grupo de experimentos presentaba un valor medio de pCI₅₀: ≥ 9,5.

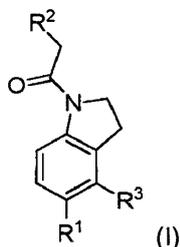
En los datos anteriores, pCI₅₀ se define como el -log(CI₅₀) donde el valor de CI₅₀ se expresa en unidades molares.

Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran por lo anterior, debe entenderse que la invención no se limita a las instrucciones precisas descritas en la presente memoria y que está reservado el derecho a que todas las modificaciones entren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que:

- 5 R¹ se selecciona de:
 bicicloheteroarilo, y
 bicicloheteroarilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de:
- 10 halógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 alquiloxi C₁₋₄,
 -OH,
 hidroxialquilo C₁₋₄,
 -COOH,
 -CONH₂,
- 15 tetrazol,
 -CF₃,
 -alquil(C₁₋₄)-O-alquilo(C₁₋₄),
 -CH₂CH₂N(H)C(O)OCH₂arilo
 di(alquil C₁₋₄)amino(alquilo C₁₋₄)
- 20 aminoalquilo(C₁₋₄),
 -NO₂,
 -NH₂,
 -CN,
 arilo,
- 25 arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,
 heterocicloalquilo,
 heterocicloalquilo sustituido con uno a tres sustituyentes
- 30 seleccionados independientemente de: alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,
 -(alquil C₁₋₄)-heterocicloalquilo,
 -(alquil C₁₋₄)-heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄,

di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃, heteroarilo, y heteroarilo sustituido con uno a tres sustituyentes

seleccionados independientemente de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃;

5 R² se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CONH₂, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN, heteroarilo,

10 heteroarilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CONH₂, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN, cicloalquilo, y

cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CONH₂, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN; y

15 R³ se selecciona de: hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y yodo;

o una sal del mismo incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de Fórmula (I) tal como se describe en la reivindicación 1, en el que:

R¹ es bicicloheteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de:

halógeno,

20 alquilo C₁₋₆,

alquiloxi C₁₋₄,

-OH,

hidroxialquilo C₁₋₄,

-COOH,

25 -CONH₂,

tetrazol,

-CF₃,

-alquil(C₁₋₄)-O-alquilo(C₁₋₄),

-CH₂CH₂N(H)C(O)OCH₂arilo

30 di(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo(C₁₋₄),

aminoalquilo(C₁₋₄),

-NO₂,

-NH₂,

-CN,

35 arilo,

arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,

heterocicloalquilo,

40 heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃,

-(alquil C₁₋₄)-heterocicloalquilo,

-(alquil C₁₋₄)-heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄,

di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃, heteroarilo, y

5 heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-(alquilo C₁₋₄), fluoro, cloro, bromo, yodo y -CF₃;

R² se selecciona de:

arilo,

10 arilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN, cicloalquilo, y

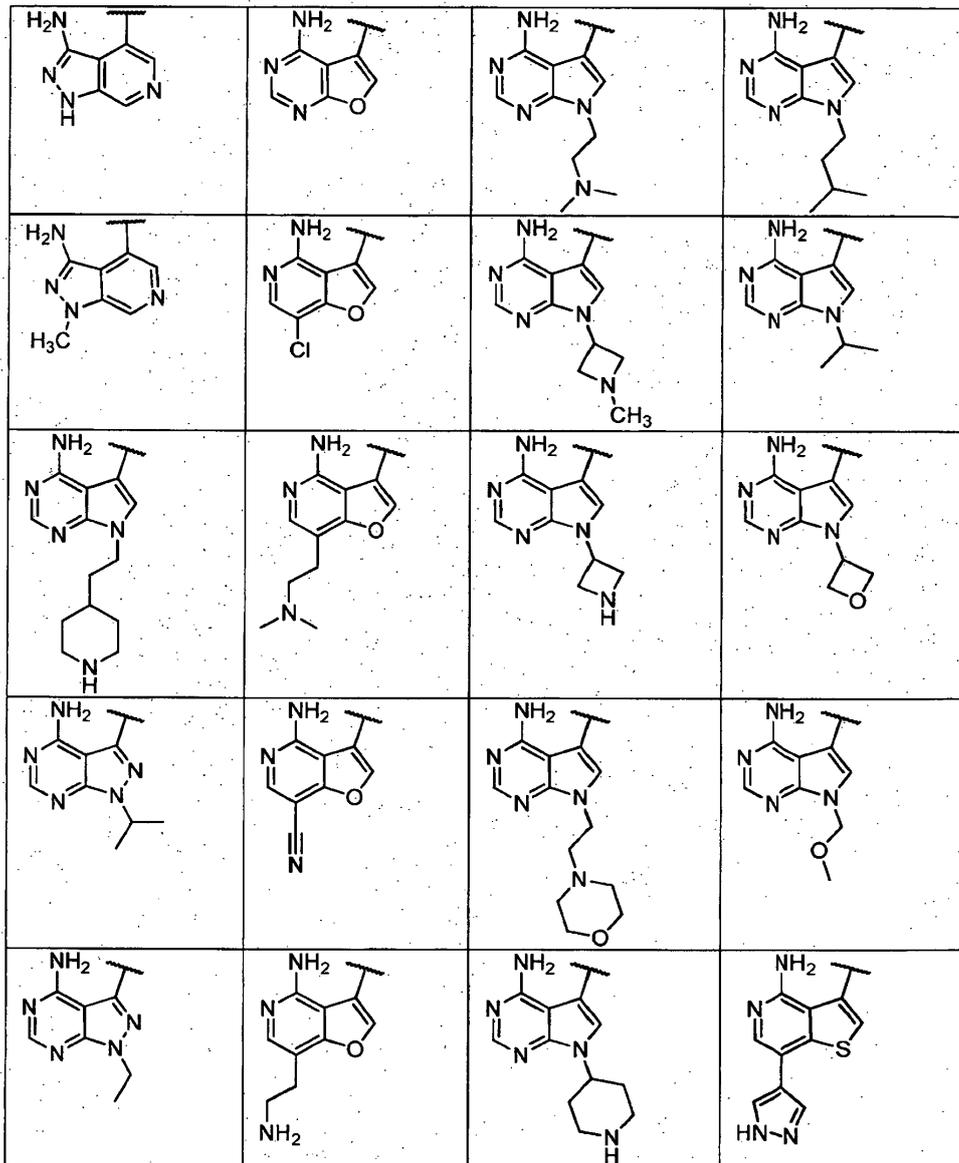
15 cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN; y

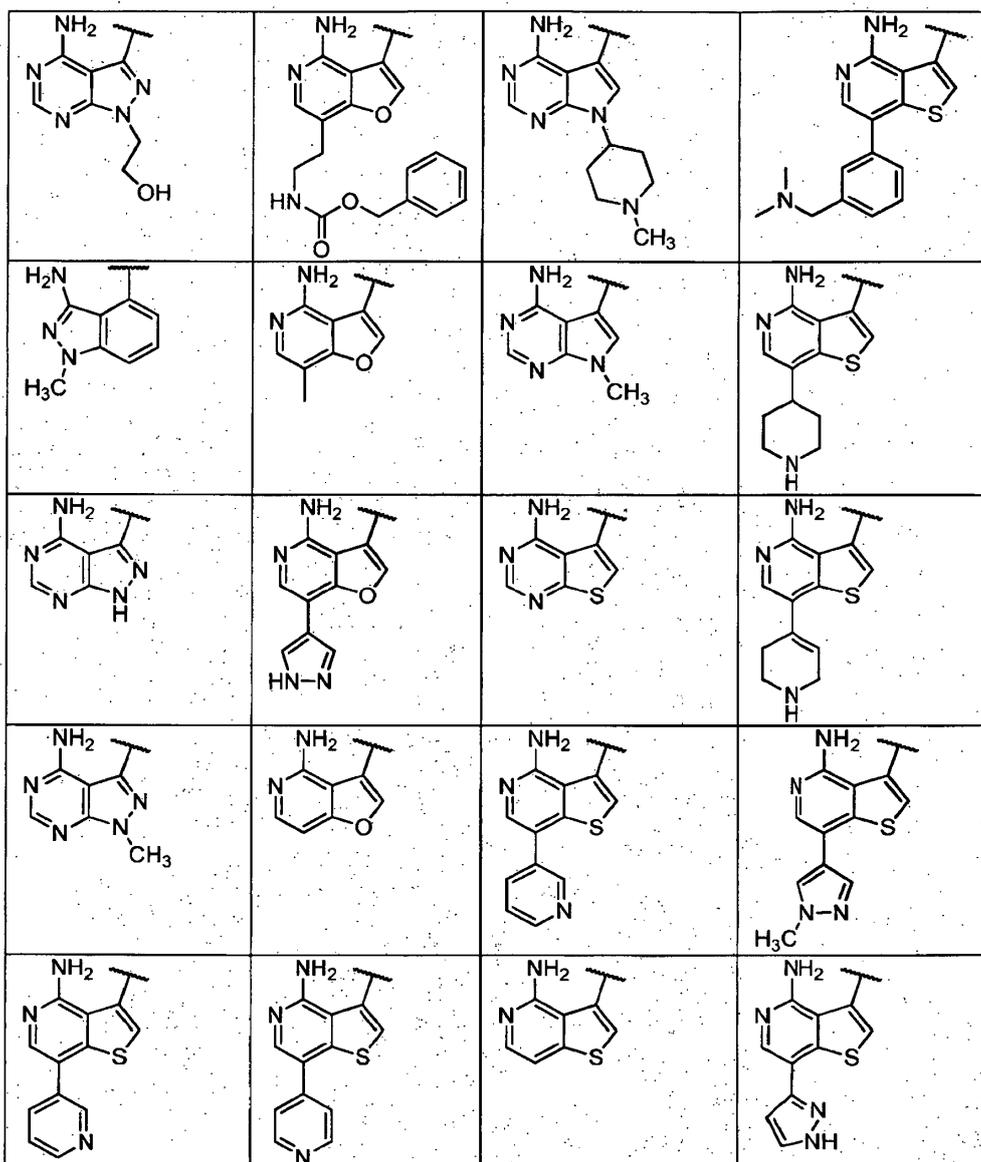
R³ se selecciona de: hidrógeno, fluoro y cloro;

o una sal del mismo incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 3. Un compuesto de Fórmula (I) tal como se describe en la reivindicación 1, en el que:

R¹ se selecciona de:





R² se selecciona de:

arilo,

5 arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, -OH, -COOH, -CF₃, -(alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NO₂, -NH₂ y -CN; y

R³ se selecciona de: hidrógeno, fluoro y cloro;

10 o una sal del mismo incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

1-metil-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

3-{1-[(2,S-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- 7-metil-5-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 5 1-metil-4-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-indazol-3-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 4-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-indazol-3-amina;
 10 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-{1-[(2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 15 1-metil-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 20 3-(1-[(3-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-(1-[(2-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-[1-(2-naftalenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piperidinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 7-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 25 3-{1-[(2,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 30 7-metil-5-{1-[(2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 7-metil-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 35 3-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{2-[5-(4-aminotieno[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
 3-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- 3-{1-[(2,3-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5
 5-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-(1-[(2-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-(1-[(3-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 10
 7-metil-5-(1-[(3-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-(1-[(2-(metiloxi)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
 15
 1-metil-3-{1-[(2,3,5-trifluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(3,5-diclorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina; y
 20
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 o una sal del mismo incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

- 1-metil-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 25
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 1-metil-4-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-indazol-3-amina;
 30
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(3-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 4-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-indazol-3-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 35
 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- 1-metil-3-{1-[(2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 5 3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-(1-[[3-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-(1-[[2-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-[1-(2-naftalenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 10 3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-7-(4-piperidinil)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 7-{3-[[dimetilamino]metil]fenil}-3-[1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 15 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-{1-[(2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 20 3-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 7-metil-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{2-[5-(4-aminotieno[3,2-c]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}benzonnitrilo;
 3-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 25 3-{1-[(2,3-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 30 5-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-(1-[[2-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-(1-[[3-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-(1-[[3-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 35 3-{1-[(2-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-metil-3-(1-[[2-(metiloxi)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

- 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
 1-metil-3-{1-[(2,3,5-trifluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)furo[3,2-c]piridin-4-amina;
 5 3-{1-[(3,5-diclorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(3,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 10 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
 3-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
 15 1-metil-3-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-clorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}furo[3,2-c]piridin-4-amina;
 5-{1-[(2,3-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2-fluoro-3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 20 5-{1-[(2-fluoro-5-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2-fluoro-3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-fluoro-2-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 25 5-{1-[(3-cloro-2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-cloro-2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,3-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-(1-metiletil)-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 30 2-(4-amino-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol;
 5-{1-[(3,5-dimetilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-etil-3-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metilfuro[3,2-c]piridin-4-amina;
 35 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-{1-[(2,3,5-trifluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

- 5-{1-[(3,5-diclorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 7-((3-azetidinil)-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(4-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-{1-[(4-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5 5-{1-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-(1-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 7-(metiloxi)metil]-5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-{1-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-(1-metiletil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 10 5-{1-[(5-cloro-2-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-[2-(4-morfolinil)etil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 15 [2-(4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridin-7-il)etil]carbamato de
 fenilmetilo;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-(3-metilbutil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-[2-(dimetilamino)etil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(6-cloro-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 3-{1-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
 20 7-(2-aminoetil)-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridin-4-amina;
 4-amino-3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridine-7-carbonitrilo;
 5-{1-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-[4-fluoro-1-(fenilacetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-[4-fluoro-1-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 25 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-cloro-5-fluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(3-metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 30 5-((1-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-yl)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-[2-(4-piperidinil)etil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 7-metil-5-{1-[(6-metil-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-(1-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 5-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-(3-oxetanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 35 3-{1-[(2,5-difluorofenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-[2-(dimetilamino)etil]furo[3,2-*c*]piridin-4-amina;
 7-metil-5-(1-[(6-(trifluorometil)-2-piridinil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
 7-(3-oxetanil)-5-(1-[(3-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;

- 7-[2-(4-morfolinil)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-(1-metiletil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-((3-metilbutil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5 4-{1-[[3-(metilfenil)acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina;
- 7-cloro-3-{1-[[2,5-difluorofenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridin-4-amina;
- 7-((3-azetidil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-((1-metil-3-azetidil)-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 10 7-[2-(dimetilamino)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-(4-fluoro-1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{4-fluoro-1-[[6-metil-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 15 5-(4-fluoro-1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-{1-[[3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-(4-fluoro-1-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 20 3-{1-[[2,5-difluorofenil]acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridin-4-amina;
- 5-{4-fluoro-1-[[4-fluorofenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina;
- 1-metil-4-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-amina;
- 7-((3-azetidil)-5-{1-[[2,5-difluorofenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il})-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 25 7-[2-(4-piperidinil)etil]-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-(2-aminoetil)-3-{1-[[2,5-difluorofenil]acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}furo[3,2-*c*]piridin-4-amina;
- 3-{1-[[3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 30 5-{4-cloro-1-[[6-metil-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina; y
- 5-(4-cloro-1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;

o una sal del mismo incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

- 35 5-{4-fluoro-1-[[6-metil-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- o una sal del mismo incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

- 5-((4-fluoro-1-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 40 5-{1-[[3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 7-metil-5-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;

o una sal del mismo incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 8.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 **9.** Un compuesto de Fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.
- 10.** Un compuesto de Fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de cáncer, síndromes pre-cancerosos, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, diabetes Tipo 1, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arritmias, y degeneración macular relacionada con la edad.
- 10 **11.** Un compuesto de Fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la actividad PERK en un ser humano.
- 12.** Una combinación farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de:
- 15 a) un compuesto de Fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) al menos un agente anti-neoplásico;
- para su uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano.
- 13.** Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 10 en el que dicho cáncer se selecciona de: cáncer cerebral (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cabeza y cuello, riñón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica de linfocitos T, plasmocitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de hodgkins, linfoma de no hodgkins, linfoma linfoblásticos de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulvar, cáncer cervicouterino, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.
- 20 **14.** Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento que comprende poner el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 **15.** Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 10 en el que dicho síndrome pre-canceroso se selecciona de: neoplasia intraepitelial cervicouterina, gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicouterinas, lunares de la piel (pre-melanoma), neoplasia intraepitelial prostática (intraductal) (PIN), carcinoma ductal in situ (DCIS), pólipos de colon y hepatitis grave o cirrosis.
- 30 **16.** Un compuesto de Fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratar o reducir la gravedad de las enfermedades oculares en un ser humano.
- 35 **17.** Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 16 en donde la enfermedad ocular se selecciona de: rubeosis del iris; glaucoma neovascular; pterigio; ampollas filtrantes de glaucoma vascularizado; papiloma de la conjuntiva; neovascularización coroidea asociada con degeneración macular asociada a la edad (DMAE), miopía, uveítis anterior, traumática, o idiopática; edema macular; neovascularización retiniana debida a diabetes; degeneración macular asociada a la edad (DMAE); degeneración macular (DMAE); síndrome de isquemia ocular por enfermedad de las arterias carótidas; oclusión arterial oftálmica o retiniana; retinopatía de células falciformes; retinopatía del prematuro; enfermedad de Eale; y síndrome de VonHippel-Lindau.
- 40 **16.** Un compuesto de Fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratar o reducir la gravedad de las enfermedades oculares en un ser humano.
- 45 **17.** Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 16 en donde la enfermedad ocular se selecciona de: rubeosis del iris; glaucoma neovascular; pterigio; ampollas filtrantes de glaucoma vascularizado; papiloma de la conjuntiva; neovascularización coroidea asociada con degeneración macular asociada a la edad (DMAE), miopía, uveítis anterior, traumática, o idiopática; edema macular; neovascularización retiniana debida a diabetes; degeneración macular asociada a la edad (DMAE); degeneración macular (DMAE); síndrome de isquemia ocular por enfermedad de las arterias carótidas; oclusión arterial oftálmica o retiniana; retinopatía de células falciformes; retinopatía del prematuro; enfermedad de Eale; y síndrome de VonHippel-Lindau.
- 50